

F.C.M.
G.R.P.
J.Z.M.

ARCHIVES ITALIENNES DE BIOLOGIE

FONDÉES PAR ANGELO MOSSO
ET CONTINUÉES PAR VITTORIO ADUCCO

PUBLIÉES PAR GIUSEPPE MORUZZI
Professeur de Physiologie à l'Université de Pise

TOME XCIX – Fasc. 3
Paru le 5 Juillet 1961

PISA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
1961

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Les *Archives italiennes de Biologie* publient des travaux originaux de physiologie, en français ou en anglais, selon le choix de l'auteur. Des travaux de tous pays peuvent être acceptés, à condition qu'ils n'aient pas été publiés dans un autre journal. Toutefois des travaux ayant paru seulement en italien, pourront être traduits et publiés dans les *Archives italiennes de Biologie*, à la requête de la Rédaction. Dans ce cas l'indication bibliographique du travail italien sera donnée.

Les manuscrits dactylographiés doivent être envoyés à la Rédaction des *Archives italiennes de Biologie* – Via S. Zeno, 13 – Pisa (Italie). Pour les citations et le résumé les Auteurs sont priés de prendre comme modèle les travaux publiés dans ce fascicule. Les photographies de chaque figure seront faites sur papier glacé. Dès qu'un travail est accepté, l'auteur est informé du prix des figures et des tirés à part.

Les livres pour les analyses doivent être envoyés à : Dr. M. G. F. Fuortes, Istituto Nevrologico, Via Celoria, 11 – Milano, Italia.

Chaque volume comprendra quatre fascicules. Le prix d'abonnement est de 10 \$ U. S. A. et devra être envoyé à l'Administration des « Archives italiennes de Biologie » (F. Vallerini, « Sala delle Stagioni » - Lungarno Pacinotti, 1 - Pisa, Italie). (Virement postal N. 22/4955).

The *Archives italiennes de Biologie* are devoted to publication of original contributions to physiology, in either French or English, according to the choice of the Author. Papers from any Country will be considered for publication on the understanding that they have not been published in another journal. However papers which have been published only in Italian may be translated and published in the *Archives italiennes de Biologie* on the request of the Editorial Board. The Italian reference will then be given in a foot note.

Type written manuscripts should be sent to the Editor of the *Archives italiennes de Biologie* – Via S. Zeno, 13 – Pisa (Italy). For citations to literature, references and summary the Authors are asked to adhere strictly to the pattern utilized in the papers published in this issue. Illustrative material should be in the form of photographic reproduction on glossy paper, suitably arranged and mounted to form a complete figure. When a manuscript is accepted, the author will be notified of the cost of the plates for illustrations and of the reprints.

The books to be reviewed should be sent to: Dr. M. G. F. Fuortes, Istituto Nevrologico, Via Celoria, 11 – Milano, Italia.

Each annual volume will appear in quarterly issues. Annual subscription rate, payable in advance, is U. S. A. \$ 10. Remittances should be sent to: The Administration, « Archives italiennes de Biologie » (F. Vallerini, « Sala delle Stagioni » - Lungarno Pacinotti, 1 - Pisa, Italy).

INTÉGRATIONS MOTRICES ET VIGILANCE CHEZ L'ENCÉPHALE ISOLE

I. INHIBITION RÉTICULAIRE DU RÉFLEXE D'OUVERTURE DE LA GUEULE¹

A. HUGELIN ET S. DUMONT

Laboratoire de Neurophysiologie, Hôpital Henri Roussel, Paris, France

INTRODUCTION

On admet généralement que la formation réticulaire supra-bulbaire constitue le substratum anatomique de la fonction de vigilance et qu'elle exerce une influence activatrice sur de nombreuses structures nerveuses encéphaliques et spinales. En leur imprimant une activité de fond et en augmentant cette dernière lorsqu'un comportement actif est nécessaire, la formation réticulaire aurait une fonction dynamogénésante (22).

Cependant, l'action de la formation réticulaire semble plus complexe. Il a été rapporté récemment que des stimulations de la formation réticulaire supra-bulbaire qui facilitent les réflexes monosynaptiques myotatiques, inhibent au contraire des réflexes polysynaptiques de flexion d'origine cutanée et musculaire (6, 18, 17, 11). Parallèlement, l'existence d'une inhibition tonique des mêmes réflexes a été mise en évidence chez l'animal décérébré (16, 4, 5, 10). Ces résultats conduisaient à la conclusion que les structures réticulaires «dites facilitatrices» inhibent le réflexe général de flexion de Sherrington. La série d'expériences rapportées dans cet article et dans le suivant a été entreprise pour tenter de situer le contrôle de ces réflexes dans le cadre des états de veille. Ce premier travail a eu

¹ Les recherches rapportées dans cet article ont été l'objet d'une subvention partielle de l'Office of Scientific Research of the Air Research and Development Command, United States Air Force, attribuée par son Service Européen, sous contrat AF 61(052)-229.

pour but d'étudier les mécanismes de l'inhibition des réflexes polysynaptiques.

L'étude dans des conditions physiologiques de l'influence exercée par la formation réticulaire sur les réflexes spinaux se heurte à certaines difficultés pratiques: l'administration d'anesthésiques est évidemment incompatible avec une analyse portant sur la vigilance; mais d'autre part, chez les préparations non-anesthésiées et curarisées, l'état d'excitation des motoneurones est labile et soumis à des influences extra-réticulaires qui constituent des variables difficilement appréciables (cf. 14). L'encéphale isolé présentant un niveau d'activité centrale beaucoup plus stable, on a cherché à expérimenter sur ce type de préparation. Sachant que la mastication est organisée fonctionnellement de la même manière que la flexion et l'extension des membres (26), on a étudié les effets inhibiteurs de la stimulation réticulaire supra-bulbaire sur le réflexe d'ouverture de la gueule qui est au niveau crânien l'homologue d'un réflexe polysynaptique de flexion (25).

Dans le présent travail, on a comparé les effets de stimulations réticulaires mésencéphaliques sur différents relais de l'arc réflexe d'ouverture de la gueule. On a d'abord confronté les effets de l'excitation réticulaire sur les décharges réflexes du nerf moteur et sur les réponses électriques évoquées au niveau du premier noyau de relais des afférences réflexogènes. On a ensuite comparé les effets des mêmes excitations sur les réponses des motoneurones à la stimulation électrique directe de différents relais de l'arc réflexe de manière à courcircuitier ceux d'entre eux qui se trouvaient en amont du point excité. On a pu ainsi montrer en premier lieu que la décharge réticulaire exerce une action différente en au moins trois points de l'arc réflexe, en second lieu que la sensibilité de ces relais à la décharge réticulaire est différente et enfin que la formation réticulaire exerce ses effets différentiellement, en l'absence d'anesthésique, grâce aux ajustements fins de l'état d'excitation réticulaire réalisés par un système de contrôle réticulo-cortico-réticulaire qui a déjà été l'objet de plusieurs publications antérieures (14, 15).

MÉTHODES

L'expérimentation a porté sur le chat en préparation d'« encéphale isolé ». La spinalisation était réalisée rapidement sous éther et le niveau de la vigilance était contrôlé sur l'EEG dès la fin de l'anesthésie. On a apporté un soin particulier à régler la ventilation pulmonaire de manière telle que le corticogramme présente un aspect aussi voisin que possible de celui du

chat chronique. Les enregistrements des réflexes ne commençaient que deux à trois heures après la spinalisation.

Le réflexe d'ouverture de la gueule était évoqué en excitant le bout central de l'un des nerfs linguaux. On enregistrait soit la contraction isométrique du ventre antérieur du digastrique homolatéral grâce à un myographie électronique (30), soit l'activité électrique d'un filet moteur de ce chef, disséqué dans son trajet intramusculaire, et sectionné à la périphérie; dans ce cas, les préparations étaient curarisées (Flaxédil) et la décharge efférante était observée directement sur oscilloscopie cathodique tandis qu'on réalisait simultanément une analyse automatique de son amplitude dont le résultat était enregistré sur un inscripteur à plume en même temps que le tracé EEG.

Le réflexe monosynaptique massétérin, antagoniste du réflexe d'ouverture, a été évoqué selon une technique décrite antérieurement (13). Les stimulations et les enregistrements électriques effectués au niveau du tronc cérébral ont été réalisés au moyen d'électrodes bipolaires concentriques implantées stéréotaxiquement.

RÉSULTATS

1. Caractères de l'inhibition réticulaire du réflexe d'ouverture de la gueule. — Avant d'exposer ces résultats, on précisera certains caractères du réflexe d'ouverture (RO) et de son inhibition réticulaire qui n'avaient pas été établis avec suffisamment de netteté dans les publications antérieures consacrées à ce sujet (17, 11, 12).

Une stimulation maximale du nerf lingual provoque la décharge réflexe des motoneurones du digastrique qui abaisse le maxillaire inférieur. Le potentiel d'action du nerf musculaire est d'allure polyphasique et sa latence est comprise entre 5 et 6 msec (Fig. 1). Le délai central minimum du phénomène oscille entre 4 et 5 msec, ce qui indique sa nature polysynaptique. D'autre part, en stimulant le nerf lingual avec des chocs électriques de moindre intensité, on constate que l'accident à plus courte latence possède le seuil le plus bas et que son apparition correspond à la mise en jeu de fibres afférentes dont la vitesse de conduction est comprise entre 30 et 70 m/sec, c'est-à-dire des fibres du groupe II selon la terminologie de Lloyd. La décharge devient ensuite polyphasique lorsque l'augmentation de l'intensité de la stimulation recrute des fibres du groupe III¹. La

¹ On donne fréquemment le nom de réflexe linguo-maxillaire à l'ouverture réflexe de la gueule en réponse à une stimulation nociceptive (mécanique ou électrique) de la pointe ou du bord latéral de la langue (3). Ce réflexe constitue une modalité d'obtention du réflexe d'ouverture de la gueule décrit par Sherrington (1). Il est dû à la décharge des fibres afférentes du groupe III à l'exclusion de celles du groupe II (observations personnelles non publiées).

mise en jeu du réflexe d'ouverture de la gueule est donc identique à celle du réflexe polysynaptique de flexion (21).

a) *Contrôle réticulaire du RO.* — La stimulation répétitive de la formation réticulaire mésencéphalique inhibe simultanément les réponses réflexes à la stimulation des fibres afférentes des groupes II et III. Ainsi sur la Fig. 1 où l'on avait pris soin d'ajuster l'intensité de la stimulation du nerf lingual à un niveau tel que l'amplitude des décharges consécutives à l'excitation des groupes II et III soit identique, on peut observer une réduction parallèle de ces réponses au cours de la faradisation réticulaire.

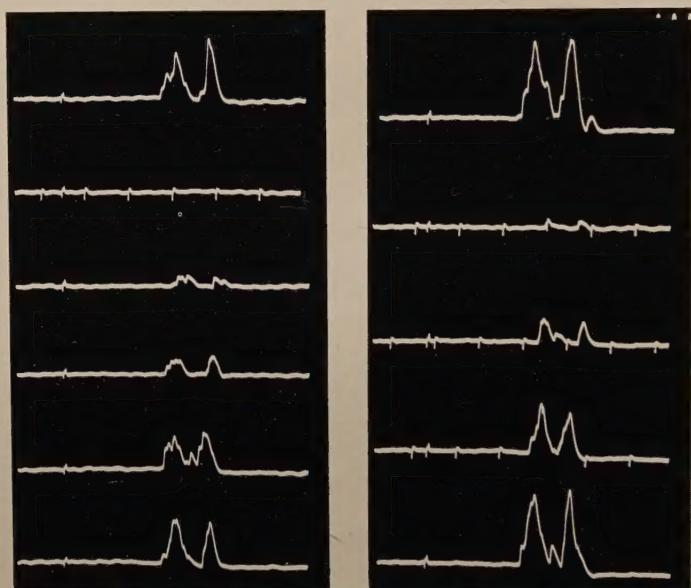


Fig. 1. — Action de la stimulation réticulaire mésencéphalique sur le réflexe polysynaptique d'ouverture de la gueule évoqué par excitation électrique des fibres des groupes II et III du nerf lingual.

Enregistrement du nerf moteur du ventre antérieur du digastrique. Excitation par choc unique du nerf lingual homolatéral. Noter le potentiel à courte latence qui constitue la réponse réflexe à la décharge des afférences du groupe II et le potentiel plus tardif qui constitue la réponse réflexe à la décharge des afférences du groupe III. À gauche: effets d'une stimulation répétitive (300/sec, chocs de 0,1 msec) de 4 V appliquée pendant une seconde au niveau de la formation réticulaire mésencéphalique (coordonnées Horsley-Clarke A₂ G₃ H₋₂). Les enregistrements se suivent à une seconde d'intervalle. À droite, même dispositif expérimental mais l'amplification a été doublée. Stimulation réticulaire de 2 V, soutenue pendant 3 secondes. Noter le parallélisme de l'inhibition des composantes du réflexe. Chat « encéphale isolé », curarisé. (Calibration: 1 msec.)

Les effets inhibiteurs de la stimulation mésencéphalique sur le RO sont constamment d'une grande netteté. Des contractions réflexes maximales du ventre antérieur du digastrique (400 g)¹ peuvent être inhibées complètement par des excitations tegmentales qui ne sont pas d'une intensité exceptionnelle (3 à 4 V, 300/sec). D'autre part, des stimulations faibles (inférieures à 1 V) sont déjà susceptibles de déprimer fortement le RO. Le contrôle inhibiteur exercé par la décharge réticulaire constitue donc un phénomène particulièrement puissant.

Il a été confirmé que l'inhibition du RO coïncide toujours avec une activation du corticogramme. Chez l'encéphale isolé, toute stimulation réticulaire qui provoque un réveil cortical entraîne une inhibition du RO et réciproquement (Fig. 2). La partie inférieure de la Fig. 2 montre de plus que, après la fin de la stimulation mésencéphalique, le retour du tonus cortical à son niveau de départ et celui du réflexe se font d'une façon parallèle. Enfin, chez les préparations en bonne condition toute stimulation naturelle éveillante inhibe le RO (Fig. 3). L'inhibition du RO est donc en relation étroite avec les variations de la vigilance.

Il convient de souligner d'autre part que chez l'Encéphale Isolé non-anesthésié, la stimulation de tout point du tegmentum mésencéphalique ou pontin à partir duquel on obtient une facilitation du réflexe monosynaptique massétérin provoque une inhibition du RO, et ceci sans aucune exception: le réflexe massétérin permettant de tester monosynaptiquement l'excitabilité des motoneurones d'un muscle fermeur de la gueule, homologue des extenseurs spinaux (13), on peut en conclure que l'inhibition du RO coïncide toujours avec la facilitation motrice d'origine réticulaire décrite par Rhines et Magoun (23).

b) *Effets du contrôle cortical de l'état d'excitation réticulaire.* — Un autre phénomène également constant doit être mentionné: celui de la diminution progressive de l'inhibition du RO au cours de stimulations réticulaires soutenues. Sur la Fig. 4, on peut voir que, au cours d'excitations répétitives prolongées pendant une minute, l'inhibition du RO est d'abord totale, puis décroît progressivement, rapidement au cours de premières secondes, plus lentement ensuite,

¹ La tension isométrique maximum développée par le ventre antérieur du digastrique en réponse à une stimulation du nerf moteur est de l'ordre de 200 gr pour une secousse unique et de 650 gr pour un tétanox parfait (fusion à 40/sec).

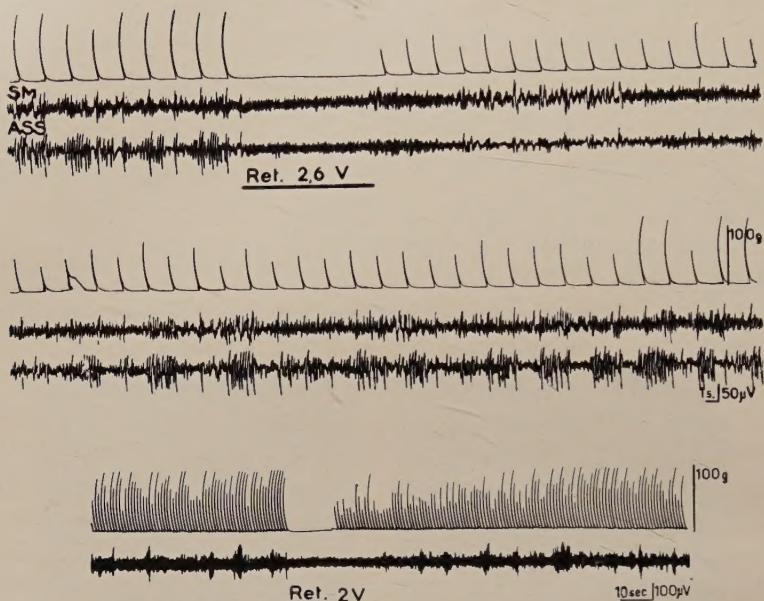


Fig. 2. — Effets comparés de la stimulation réticulaire mésencéphalique sur le corticogramme et sur le réflexe d'ouverture de la gueule.

Noter le parallélisme de l'inhibition du RO et de l'activation corticographique. Enregistrement des contractions isométriques inframaximales du ventre antérieur du digastrique en réponse à l'excitation électrique du bord homolatéral de la langue. Cette stimulation met en jeu les fibres III uniquement. Enregistrement corticographique de l'aire sensorio-motrice (SM) et d'une aire associative (Ass). Les deux enregistrements supérieurs sont ininterrompus.

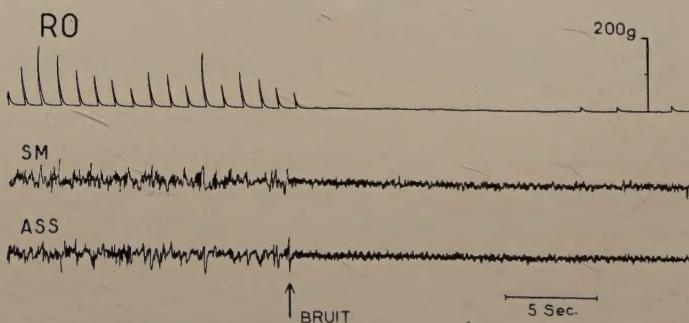


Fig. 3. — Effets du réveil naturel provoqué par un bruit inopiné sur le réflexe d'ouverture de la gueule évoqué par la stimulation inframaximale du nerf lingual.

Enregistrements des contractions isométriques du ventre antérieur du digastrique et EEG des aires corticales sensoriomotrices (SM) et associatives (ASS).

les réponses ébauchant finalement un plateau; on constate également que le déclin de l'inhibition est d'autant plus lent, et le niveau en plateau des réponses d'autant plus bas, que l'intensité de l'excitation réticulaire est élevée. Ce phénomène est particulièrement net chez les préparations en bon état, ce qui suggère qu'il ne s'agit pas d'un phénomène de fatigue. Chez deux préparations par ailleurs identiques mais dont l'une d'entre elles a été décérébrée par transsection tha-

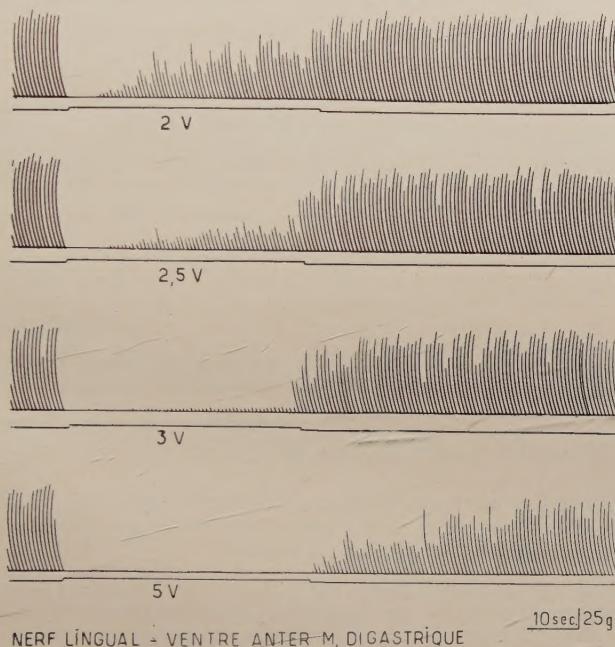


Fig. 4. — Effets chez l'encéphale isolé de stimulations réticulaires répétitives mésencéphaliques soutenues.

Noter l'inhibition d'abord totale du RO puis son retour progressif au cours de la stimulation qui est prolongée pendant une minute. Noter également l'ébauche d'un plateau dont le niveau est d'autant plus bas que la faradisation est intense. Enregistrement de la contraction isométrique du ventre antérieur du digastrique en réponse à la stimulation inframaximale du nerf lingual.

lamique, on peut comparer les effets de stimulations réticulaires soutenues dont l'intensité est ajustée de manière telle qu'on obtienne une inhibition presque totale du RO au cours des premières secondes de stimulation. Dans ce cas, on observe une diminution rapide de l'inhibition chez l'animal à cortex fonctionnel tandis que chez l'autre préparation sans cortex il est fréquent de voir l'inhibition du RO

se maintenir en plateau pendant toute la durée de la stimulation réticulaire (Fig. 5). La différence des résultats obtenus suivant que le cerveau antérieur est ou non fonctionnel permet d'admettre que la décroissance de l'inhibition chez l'encéphale isolé est la conséquence d'un contrôle exercé à partir du télenцеphale. Cette conclusion rejoint celle de travaux antérieurs (14, 15) au cours desquels on avait montré que le système réticulaire activateur et facilitateur est contrôlé par une inhibition corticifuge d'origine diffuse qui, au

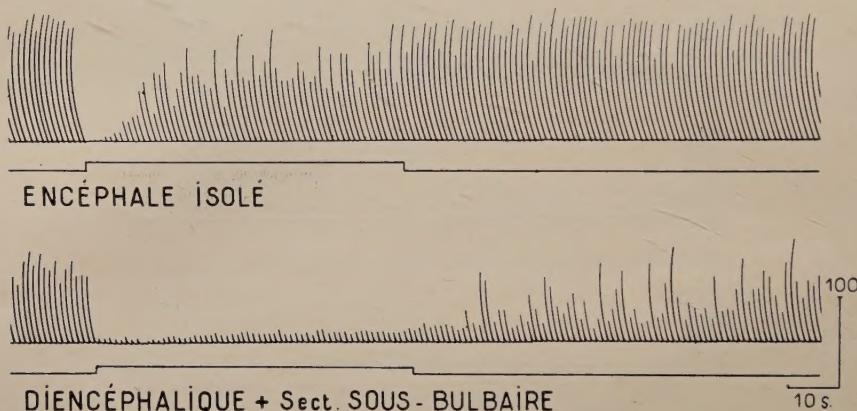


Fig. 5. — Effets comparés de stimulations réticulaires soutenues chez deux préparations identiques mais dont l'une a été décérébrée par transsection du tronc cérébral au niveau du thalamus moyen.

Le voltage de la faradisation était ajusté de manière telle qu'il inhibe presque complètement le RO au cours des premières secondes de stimulation. RO évoqué par stimulation infra-maximale du nerf lingual. Enregistrement de la contraction isométrique du ventre antérieur du digastrique.

cours de stimulations tegmentales soutenues, ramène progressivement par un mécanisme de rétroaction l'état d'excitation réticulaire à un niveau voisin de son niveau de départ.

En conclusion, la stimulation de la formation réticulaire inhibe puissamment le RO. L'origine réticulaire directe de cette inhibition est indiquée par le fait qu'elle persiste après élimination du télencephale, qu'elle coexiste avec les effets activateurs classiques tant descendants que descendants, et qu'elle subit les mêmes influences régulatrices en particulier corticales que ceux-ci. Ces résultats révèlent en outre clairement une corrélation entre l'inhibition du RO et l'élévation de la vigilance.

2. Inhibition des volées afférentes réflexogènes au niveau de la substance gélatineuse de Rolando. — Le potentiel d'action engendré par un choc électrique appliqué sur le bout central du nerf lingual peut être suivi le long de la racine spinale du trijumeau jusqu'à la substance gélatineuse de Rolando (SGR). Une électrode implantée dans la SGR permet d'enregistrer (Fig. 6), en plus d'un potentiel de fibre à courte latence (afférences du groupe II) un potentiel plus tardif, de longue durée et de forme complexe qui correspond au potentiel

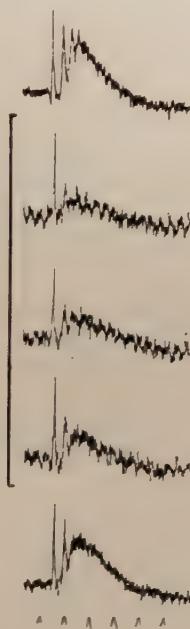


Fig. 6. — Action de la stimulation réticulaire sur les potentiels électriques enregistrés dans la substance gélatineuse de Rolando en réponse à une stimulation unique du nerf lingual homolatéral.

Noter l'absence d'action de la stimulation réticulaire (signal vertical) sur le potentiel d'action à courte latence des fibres afférentes (groupe II) et la réduction d'amplitude du potentiel intermédiaire. Encéphale isolé curarisé. Temps: 10 msec.

intermédiaire (PI) spinal. Quelle que soit l'interprétation que l'on puisse donner de l'origine du PI, on sait qu'il correspond à une réponse relayée et qu'il est lié à des phénomènes intervenant au niveau des premiers interneurones de relais des volées afférentes. On peut donc considérer qu'il traduit, du moins en partie, l'activité des premiers relais des afférences engendrant le RO.

Cependant le PI évoqué par la stimulation du nerf lingual est enregistrable sur plus de 5 mm dans le sens antéropostérieur ce qui indique une large dispersion des influx afférents dans la SGR. On pouvait se demander si les afférences du RO participent à cet étalement spatial ou si au contraire elles ne restent pas groupées dans

une région déterminée de la SGR. Pour répondre à cette question, on a stimulé systématiquement les points à partir desquels on pouvait enregistrer le PI; en procédant ainsi on déclenche constamment une réponse motrice dont la latence correspond au délai central du RO, et dont la forme, l'amplitude et la durée sont voisines de celles des réponses réflexes maximales; enfin, comme ces dernières, les réponses à la stimulation directe de la SGR sont susceptibles d'être totalement inhibées par des faradisations du tegmentum mésencéphalique (Fig. 7). Il semble donc qu'en tout point de la SGR à partir duquel on enregistre le PI évoqué par une stimulation du nerf lingual, on puisse stimuler le contingent afférent du réflexe d'ouverture de la gueule. Si l'on ajoute que l'on obtient toujours des réponses impor-

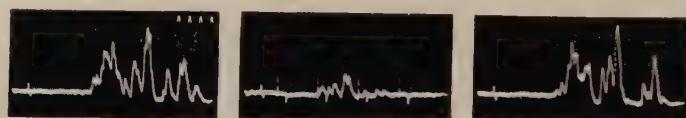


Fig. 7. — Inhibition par stimulation réticulaire de la décharge réflexe du nerf du ventre antérieur du digastrique en réponse à la stimulation directe de la substance gélatineuse de Rolando.

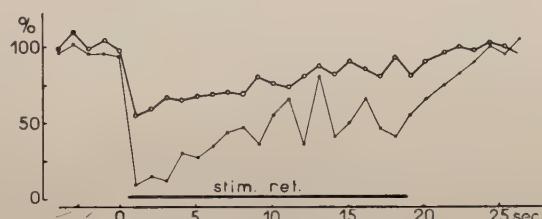
Noter sur l'enregistrement témoin de gauche, les latences voisines de cette décharge et de celle du RO; observer son inhibition sur l'enregistrement du centre réalisée 500 msec après le début d'une stimulation répétitive et la disparition de cette inhibition sur l'enregistrement de droite réalisé 5 secondes après la fin de la stimulation réticulaire. Calibration: 1 msec.

tantes pour des courants de faible intensité, et que, tant le voltage du courant à appliquer que l'amplitude de la réponse obtenue ne varient pas d'un point à l'autre de la SGR, il semble que l'on puisse admettre que le PI traduise, du moins partiellement, l'activité de structures mises en jeu par les afférences du RO.

La stimulation de la formation réticulaire mésencéphalique réduit fortement l'amplitude du PI mais n'affecte pas la réponse des fibres afférentes (Fig. 6). Ceci indique que la décharge réticulofuge contrôle la transmission des messages trigéminal au niveau des interneurones de la SGR comme elle contrôle la transmission des volées afférentes spinales au niveau de la corne postérieure de la moelle (8). Cette conclusion est en accord avec celle d'un travail antérieur de Hernández-Péon et Scherrer (9) qui ont montré que la coagulation électrolytique d'une partie de la formation réticulaire suprabulbaire augmente l'amplitude du potentiel évoqué dans la SGR par un choc appliqué sur le nerf infra-orbitaire.

Si l'on compare l'évolution du PI et celle du RO sous stimulation réticulaire, on constate que la réduction d'amplitude du PI coïncide avec l'inhibition du RO. En appliquant des faradisations réticulaires successives de différentes intensités, on observe que les variations des deux phénomènes se font dans le même sens d'une façon statistiquement significative. Cette évolution identique est facile à mettre en évidence en pratiquant des stimulations réticulaires soutenues au cours desquelles l'état d'excitation réticulaire est progressivement contrôlé par le cortex; on voit par exemple sur la Fig. 8 que le PI et le RO sont réduits à leur minimum en même temps, et qu'ils augmentent à nouveau progressivement pour rejoindre leur niveau

Fig. 8. — Evolution comparée du potentiel intermédiaire de la substance gélatineuse et de la réponse réflexe des motoneurones du digastrique au cours d'une stimulation réticulaire soutenue.



Courbes d'amplitude évaluées en pourcentage de 10 réponses témoins du PI (cercles creux) et du RO (points) évoquées par des stimulations maximales des fibres II du nerf lingual homolatéral. Noter que l'évolution des deux phénomènes est de même sens mais non parallèle. Encéphale isolé curarisé. Enregistrements au niveau de la substance gélatineuse de Rolando et du nerf du ventre antérieur du digastrique. Stimulation maximale du nerf lingual.

de départ simultanément. Le fait que le PI corresponde du moins en partie à l'activité des interneurones du RO, joint au fait que la stimulation réticulaire agisse dans le même sens sur les deux phénomènes, suggère que l'inhibition du RO est la conséquence d'une inhibition de la transmission synaptique des volées réflexogènes au niveau des premiers interneurones de relais de cet arc réflexe.

Lorsque, en l'absence de fluctuation de la vigilance, on fait varier l'intensité du choc électrique appliqué sur le nerf lingual, le PI et le RO sont simultanément modifiés. En exprimant l'amplitude du RO en fonction de l'amplitude du PI, on peut établir une courbe qui traduit la relation existant entre les deux phénomènes; cette courbe est de forme complexe lorsque les fibres des groupes II et III sont mises en jeu simultanément et que la réponse du nerf du digastrique est polyphasique; mais la relation reste linéaire tant que

les fibres afférentes du groupe II sont seules excitées et que la décharge motrice reste monphasique (Fig. 9). Dans un deuxième temps, après avoir amené la stimulation linguale à un niveau tel que l'amplitude de la réponse monphasique soit maximum, on pratique des stimulations réticulaires répétitives de différentes intensités et de différentes durées qui réduisent à un degré variable l'amplitude du PI et du RO. On constate une modification de la relation précéd-

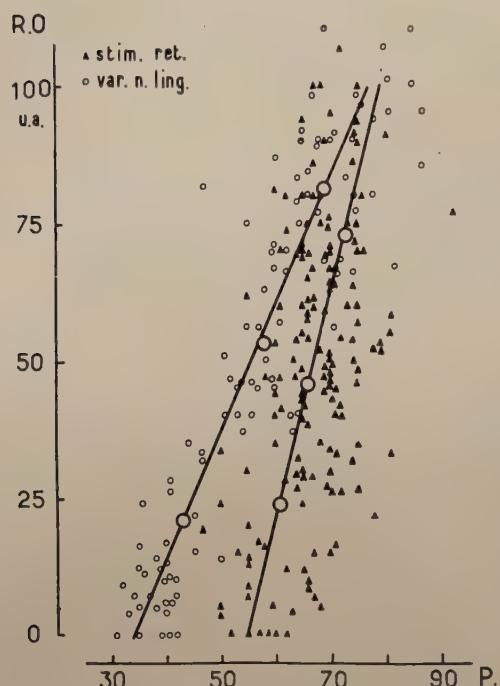


Fig. 9. — Modification par stimulation réticulaire de la relation existant entre l'amplitude du potentiel intermédiaire de la substance gélatineuse et celle de la décharge des motoneurones du digastrique en réponse à un choc unique appliqué sur le nerf lingual.

Courbe de gauche: corrélations existant au repos entre l'amplitude du RO et celle du PI lors de variations de l'intensité de la stimulation des fibres II du nerf lingual (cercles creux). A droite idem lors d'une réduction par stimulations réticulaires des réponses évoquées par une stimulation maximale des fibres du groupe II (triangles pleins).

demment établie: celle-ci reste linéaire, mais tant l'origine que la pente de la droite sont modifiées. Ce résultat peut être interprété de deux manières différentes. Ou bien le PI traduit uniquement l'activité de structures mises en jeu par les afférences déclenchant l'ouverture de la gueule; dans ce cas la relation existant entre le PI et le RO exprimerait l'amplification des volées réflexogènes entre leur relais au niveau de la SGR et les fibres motrices; le déplacement de la courbe vers la droite traduirait alors l'existence d'une inhibition supplémentaire entre le SGR et le nerf moteur. Ou bien, et c'est là la deuxième hypothèse, la stimulation du nerf lingual met en jeu

des fibres afférentes dont la fonction n'est pas univoque; dans ce cas, seules les volées engendrant l'ouverture de la gueule seraient inhibées tandis que les volées appartenant à d'autres systèmes fonctionnels pourraient ne pas être affectées par la décharge réticulaire ou au contraire être facilitées. Cette dernière interprétation paraît la plus vraisemblable, elle est en accord avec les investigations microphysiologiques réalisées récemment au niveau de la moelle par Hagbarth et Fex (7).

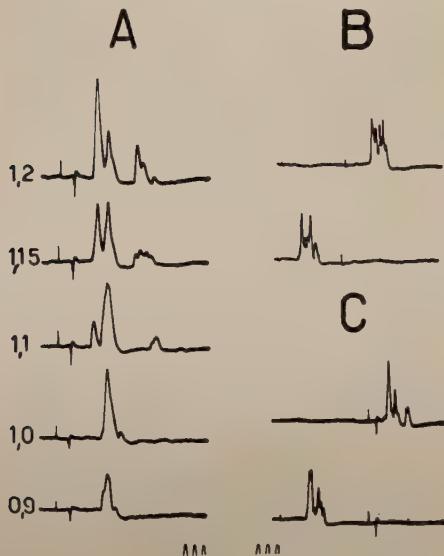
En résumé, l'inhibition du RO par le système réticulaire activateur coïncide avec une inhibition des volées réflexogènes au niveau des premiers interneurones situés dans la SGR; ce contrôle peut être tenu pour responsable de la dépression du réflexe mais l'éventualité d'une inhibition supplémentaire intervenant sur des éléments de l'arc réflexe situés entre la SGR et les motoneurones n'est pas exclue jusqu'à présent.

3. Effets inhibiteurs de la stimulation réticulaire en aval de la substance de Rolando. — On a vu qu'en stimulant directement la SGR au moyen de courants de faible intensité, on obtient une réponse des motoneurones dont la latence correspond au délai central du RO (Fig. 7). Après avoir augmenté l'intensité de la stimulation, on constate que la décharge motrice comprend un accident qui précède la réponse classique de 1 à 1,5 msec (Fig. 10). Ce fait qui possède des analogies classiques en électrophysiologie, montre que la décharge à plus courte latence est liée à la stimulation d'un nouveau groupe cellulaire placé entre l'électrode de stimulation et les motoneurones: la diffusion du courant dans le milieu conducteur court-circuite le premier groupe d'interneurones (I_1) de sorte que le noyau moteur décharge à deux reprises successives, une première fois lorsqu'il est atteint par la volée provenant de I_2 (stimulé par diffusion), une seconde fois lorsqu'il est excité par celle qui est origininaire de I_1 . On peut montrer de plus que le groupe I_2 appartient au circuit du RO; en effet, les réponses des motoneurones à la stimulation de I_2 peuvent être conditionnées par des excitations de l'arc réflexe. Elles ne sont pas évocables pendant la phase réfractaire d'une décharge réflexe qui la précède de quelques millisecondes (Fig. 10)¹;

¹ Chez l'encéphale isolé, la réfractorité absolue du RO et du PI est de l'ordre de 50 msec.

une excitation infraliminaire de I_2 peut être facilitée par une stimulation infraliminaire des afférences du RO.

Les effets de la faradisation réticulaire sur la décharge des motoneurones du digastrique en réponse à la stimulation par diffusion de I_2 sont différents suivant que le voltage de l'excitation tegmentale est faible ou relativement intense. Dans la première éventualité, la réponse motrice à la stimulation de I_2 reste inchangée, tandis qu'on observe une réduction du potentiel correspondant au RO et dans



ponse par une réponse réflexe normale.
Encéphale isolé curarisé.

Fig. 10. — Mise en évidence d'un groupe intermédiaire de neurones (I_2) appartenant au circuit du réflexe d'ouverture de la gueule.

Enregistrement du nerf du ventre antérieur du digastrique.

A: stimulation à voltage croissant de la substance gélatineuse de Rolando (de bas en haut). Noter la réponse progressivement croissante dont le délai correspond au potentiel du groupe II. Puis sa précession par une nouvelle réponse dont la latence est inférieure à la précédente de 1,5 msec (calibration 1 msec); *B*: même préparation. En haut, réponse réflexe normale évoquée par une stimulation du nerf lingual. En bas, occlusion de cette réponse par une réponse la précédant de 13 msec; *C*: en haut, même réponse qu'en *A* à 1,2 V. En bas, occlusion de cette réponse (En *B* et *C*: calibration 2 msec).

certains cas son inhibition complète (Fig. 11). On peut conclure que dans ce cas l'amplification des messages réflexogènes est uniquement modifiée au niveau de la SGR. Dans la deuxième éventualité, si l'intensité de la faradisation réticulaire est élevée au-dessus du niveau nécessaire pour inhiber complètement le RO, on observe assez souvent une dépression de la réponse du noyau moteur à la volée originale de I_2 . Ceci indique donc que la décharge réticulaire est susceptible d'exercer une influence sur le noyau intermédiaire I_2 du circuit du RO, mais aussi que cette influence n'est décelable que pour des niveaux d'excitation réticulaire supérieurs à ceux qui sont nécessaires pour inhiber complètement le réflexe d'ouverture. Le fait que

la réponse de la partie du circuit réflexe située en aval de la SGR ne soit pas modifiée tant que la transmission des influx afférents n'est pas complètement bloquée au niveau de ce noyau démontre

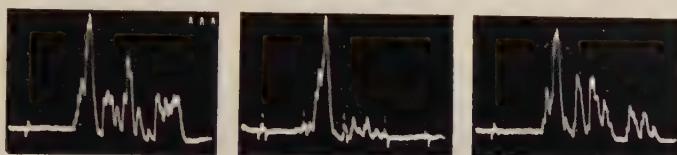


Fig. 11. — *Mise en évidence d'une sensibilité différentielle des interneurones du réflexe d'ouverture de la gueule à la stimulation réticulaire mésencéphalique.*

Au centre: inhibition réticulaire de la réponse du nerf moteur du digastrique à la stimulation directe de la substance gélatineuse de Rolando et absence de modification de la réponse du groupe intermédiaire des neurones I₂. Comparer avec les enregistrements réalisés 1 seconde avant et 1 seconde après la stimulation réticulaire. Encéphale isolé, curarisé. Calibration: 1 msec.

que l'inhibition du RO par la décharge réticulaire est entièrement due à un contrôle des volées réflexogènes au niveau des interneurones de la SGR.

4. Effets de la stimulation réticulaire sur l'excitabilité des motoneurones du digastrique. — Les motoneurones du digastrique ne possédant pas de connexions monosynaptiques connues, on a eu recours pour tester leur excitabilité à des excitations électriques appliquées au moyen d'électrodes bipolaires implantées dans le noyau moteur du trijumeau. Des réponses juxtaliminaires du nerf moteur obtenues dans ces conditions peuvent être considérablement facilitées par des stimulations réticulaires d'une certaine intensité. Chez l'encéphale isolé non-anesthésié la facilitation n'est pas durable elle atteint son maximum avant la fin de la première seconde de l'excitation et décroît ensuite de façon exponentielle; l'amplitude de la réponse test retrouve son niveau de départ dans un délai qui dépend de l'importance de la facilitation obtenue et qui varie d'une préparation à l'autre. La Fig. 12, reproduit un enregistrement caractéristique de cette évolution sur lequel la facilitation réticulaire est nette pendant les trois premières secondes de la stimulation réticulaire. Cette facilitation motrice d'origine réticulaire est comparable à celle obtenue dans des conditions identiques sur le réflexe monosynaptique massétérin qui appartient au système de fermeture

de la gueule. On a montré antérieurement que la facilitation primitive est d'origine réticulaire tandis que sa décroissance secondaire est la conséquence du contrôle inhibiteur exercé par le cortex cérébral (14, 15). Il semble donc que la décharge réticulaire exerce systémati-

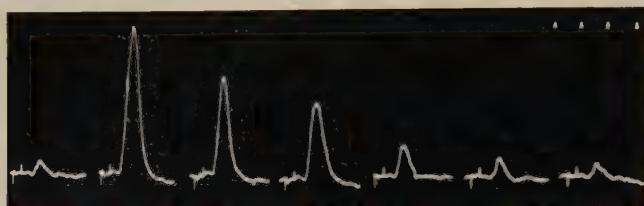


Fig. 12. — *Effets facilitateurs exercés par une faradisation réticulaire mésencéphalique soutenue sur les réponses des motoneurones du digastrique excités directement au niveau du noyau moteur du trijumeau.*

Noter la facilitation initiale et sa décroissance rapide malgré la prolongation de la faradisation. La première réponse provient d'un enregistrement témoin. « Encéphale isolé », curarisé; temps: 0,5 msec. Chaque réponse est séparée de la suivante par un intervalle de 1 seconde.

quement une influence facilitatrice identique sur les motoneurones des muscles abaisseurs et élévateurs du maxillaire inférieur. Cette observation confirme que le système réticulaire facilitateur n'innervé pas de façon réciproque deux systèmes de motoneurones antagonistes (22).

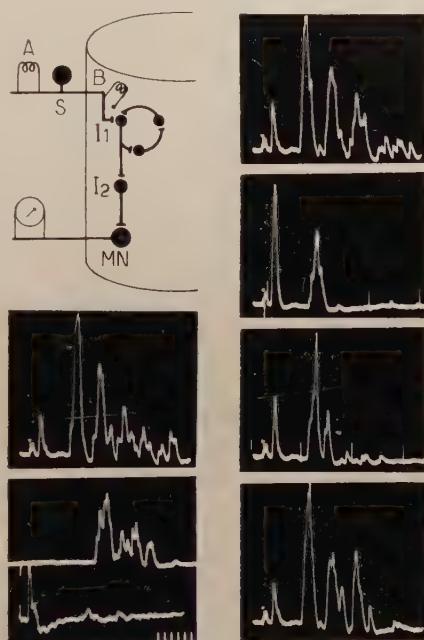
5. Effets différentiels de la stimulation réticulaire sur les relais du réflexe d'ouverture de la gueule. — On vient de voir dans les paragraphes précédents que la décharge réticulaire activatrice exerce une action inhibitrice sur les interneurones de la SGR et une action facilitatrice sur les motoneurones du même circuit réflexe. On pouvait donc se demander de quelle manière ces deux influences de sens opposé interviennent sur les volées réflexogènes responsables de l'ouverture de la gueule.

En stimulant électriquement avec un voltage suffisant la SGR, on peut exciter le groupe d'interneurones I_1 et par diffusion le groupe I_2 et les motoneurones du digastrique. La stimulation atteignant simultanément ces trois structures, on enregistre chronologiquement sur le nerf musculaire: la réponse des motoneurones à leur excitation directe puis la réponse à l'excitation de I_2 , enfin la réponse à l'excitation de I_1 (Fig. 13) il est possible d'autre part d'ajuster

l'intensité du courant de stimulation de façon telle que la décharge de I_1 soit maximale alors que l'excitation directe des motoneurones reste juxta-liminaire. On voit sur la partie droite de la Fig. 13 que dans ces conditions une stimulation réticulaire d'une certaine intensité, d'une part facilite la réponse directe des motoneurones, et d'autre part inhibe complètement leur réponse à la décharge maximale de I_1 . Mais il importe de noter que les deux phénomènes

Fig. 13. — Action différentielle d'une stimulation réticulaire soutenue sur deux groupes d'interneurones et sur les motoneurones du réflexe d'ouverture de la gueule.

Enregistrements de gauche: en bas: Enregistrement simultané de la réponse réflexe du nerf du digastrique et de la réponse au niveau de la racine spinale du trijumeau. Au-dessus: effet d'une stimulation monopolaire de forte intensité appliquée au niveau de la racine spinale du V au point enregistré précédemment. Noter la décharge successive des motoneurones, du groupe d'interneurones I_2 , et enfin des interneurones I_1 de la substance gélatineuse de Rolando. Enregistrements de droite: de haut en bas: même réponse évoquée chaque seconde, avant, 1 et 2 secondes après le début d'une stimulation réticulaire de 3 secondes, et 10 secondes après la fin de celle-ci. Noter la facilitation de la réponse des motoneurones, les effets dépresseurs modérés sur I_2 et la dépression persistante et complète de I_1 . Sur le schéma en cartouche, on a tenté de représenter le circuit supposé du réflexe d'ouverture de la gueule. Encéphale isolé, curarisé. Temps: 0,5 msec.



évoluent de manière différente. À la fin de la première seconde, d'une stimulation réticulaire soutenue, la facilitation motrice est nette; mais dès la fin de la deuxième seconde, on n'observe déjà plus de facilitation significative; si l'on suit l'évolution de la réponse correspondant au réflexe d'ouverture, on constate qu'au même moment l'inhibition de celle-ci est encore pratiquement totale. On peut en conclure que, pour que la facilitation des motoneurones se manifeste, la décharge réticulaire doit être d'une intensité telle que la transmission au niveau des interneurones de la SGR soit complè-

tement inhibée. Ceci montre d'une part que les relais somesthésiques possèdent une sensibilité plus grande à la décharge réticulofuge que les motoneurones, et d'autre par que, dans le cas de cette expérience, la facilitation de la transmission au niveau des synapses motrices n'exerce pratiquement pas d'influence sur les volées réflexogènes responsables de l'ouverture de la gueule.

Pour savoir si l'absence d'effet facilitateur réticulaire sur le RO est constante, on a étudié systématiquement l'évolution des courbes d'amplitude de la réponse motrice au cours de stimulations réticu-

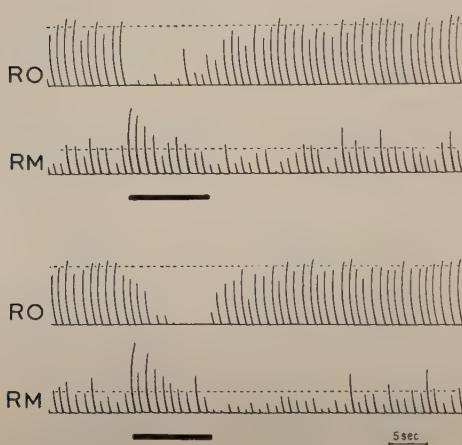


Fig. 14. — Comparaison de l'action de deux stimulations réticulaires d'intensité différente sur le réflexe monosynaptique massétérin qui teste l'excitabilité des motoneurones et sur le réflexe polysynaptique d'ouverture de la gueule qui teste simultanément l'excitabilité des interneurones et des motoneurones.

Noter l'inhibition complète et immédiate du RO et la facilitation du RM sur les deux enregistrements supérieurs; comparer avec les deux enregistrements inférieurs: la diminution du RO est progressive et la facilitation du RM plus grande (les lignes en pointillés représentent l'amplitude

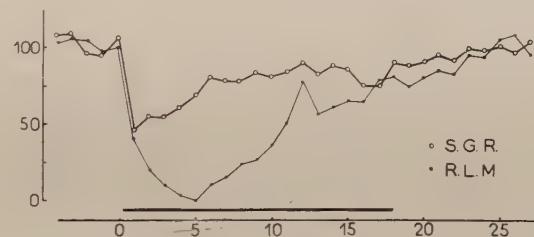
moyenne de 10 réponses témoins). Encéphale isolé, curarisé. Stimulation réticulaire 300/sec. Enregistrements supérieurs 3,4 V; enregistrements inférieurs 4 V.

liaires de différentes intensités. Il a été observé que dans de nombreux cas où la décharge du nerf moteur du digastrique était maximale, les stimulations réticulaires relativement faibles exercent un effet inhibiteur maximum dans un délai de 30 à 50 msec. Par contre, au cours des mêmes expériences, pour des stimulations réticulaires plus intenses, le maximum de l'inhibition n'était souvent atteint qu'après une à trois secondes d'excitation (Fig. 14). L'enregistrement simultané de la décharge monosynaptique du masséter montre au même moment une facilitation réticulaire de cette réponse. Si l'on compare la phase décroissante de la facilitation réticulaire du réflexe massétérin, et la courbe du RO on constate un certain parallélisme des phénomènes. Ceci conduisait à admettre que la décharge réticu-

lofuge peut faire réapparaître le RO en facilitant au niveau des motoneurones du digastrique des volées réflexogènes devenues infraliminaires du fait de leur inhibition au niveau de la SGR.

Cette interprétation a été confirmée en comparant les courbes de l'évolution dans le temps du PI et du RO au cours de faradisations réticulaires soutenues. La grande majorité des courbes obtenues avait l'allure de celle de la Fig. 8. On peut en conclure que dans ce cas, la facilitation des motoneurones n'agissait pas sur le RO. Par contre, dans des cas relativement rares, le PI et le RO évoluent différemment au début des faradisations mésencéphalique (Fig. 15). On a vu dans le premier chapitre que l'évolution du PI est corrélable avec l'évolution des volées réflexogènes et dans le

Fig. 15. — *Comparaison des effets d'une stimulation réticulaire forte et soutenue sur l'évolution du potentiel intermédiaire de la substance gélatineuse et sur la décharge réflexe des motoneurones du digastrique évoqués par un choc unique sur le nerf lingual.*



Courbes d'amplitude évaluées en pourcentage de 10 réponses témoins du PI (cercles creux) et du RO (points). Noter la dépression immédiate du PI et la dépression progressive de la réponse motrice qui traduit la facilitation des motoneurones. « Encéphale isolé », curarisé.

second chapitre que l'évolution de la facilitation des motoneurones est différente de celle de l'inhibition des afférences au niveau de la SGR. On peut en conclure que dans certaines circonstances, une excitation des motoneurones peut faciliter les volées réflexogènes préalablement inhibées au niveau de leurs premiers relais; on remarquera toutefois que, même dans ce cas, l'inhibition l'emporte encore nettement sur la facilitation et que la première persiste seule au-delà des premières secondes du réveil.

En résumé, il semble que l'on doive admettre que les structures réticulaires supra-bulbaires qui facilitent l'excitabilité des motoneurones des muscles élévateurs de la mâchoire, facilitent également l'excitabilité des motoneurones des muscles qui l'abaissent tout en inhibant les volées linguales afférentes déclenchant le RO. De plus, les premiers interneurones du RO sont plus sensibles à la décharge

réticulaire que les motoneurones du digastrique, de sorte que, au cours du réveil déclenché par une excitation réticulaire, les effets facilitateurs exercés au niveau des motoneurones sur les volées réflexogènes encore incomplètement inhibées sont ou nuls ou peu marqués et dans ce cas relativement brefs.

DISCUSSION

Les résultats de ce travail montrent que l'excitation de la formation réticulaire suprabulbaire « dite facilitatrice » inhibe invariabillement le réflexe d'ouverture de la gueule, homologue des réflexes polysynaptiques de flexion. Ils indiquent que ce phénomène est dû au blocage des influx afférents au niveau des premiers interneurones de l'arc réflexe situés dans la substance gélatineuse de Rolando. Ils révèlent en outre que les excitations réticulaires qui inhibent la transmission des volées afférentes réflexogènes sont susceptibles de faciliter simultanément les motoneurones du même arc réflexe.

Ces faits paraissent superposables à ceux décrits par Brooks, Koizumi, *et al.* (18, 2, 29, 19) qui ont observé une inhibition constante des réflexes polysynaptiques d'origine cutanée (nerf sural) et musculaire (nerf tibial postérieur) lors de la stimulation de la formation réticulaire supra-bulbaire. Ces auteurs ont rapporté de plus que cette inhibition coïncide avec une réduction d'amplitude du potentiel intermédiaire de la corne postérieure et avec une facilitation des motoneurones du même réflexe testés antidromiquement ou monosynaptiquement.

Nos expériences confirment et précisent ces résultats. Elles indiquent le caractère systématique de la facilitation réticulaire de motoneurones ayant une action antagoniste et la constance de l'inhibition simultanée de la transmission des volées réflexogènes au niveau des premiers relais somesthésiques par la formation réticulaire dite facilitatrice. Réalisées en l'absence d'anesthésie, elles montrent clairement la relation existant entre l'élévation de la vigilance, la facilitation des motoneurones et l'inhibition des interneurones du premier relais afférent. Enfin, pratiquées dans des conditions expérimentales où persistent les ajustements fins de l'état d'excitation réticulaire, nos expériences montrent que les interneurones de la substance gélatineuse de Rolando sont plus sensibles que les motoneurones au bombardement exercé par la formation réticulaire.

L'invariabilité des résultats obtenus au cours des expériences

qui viennent d'être rapportées et la mise en évidence d'une action de sens opposé de la formation réticulaire « dite facilitatrice » sur les interneurones et sur les motoneurones des réflexes polysynaptiques appellent quelques commentaires concernant certaines données de la littérature apparemment contradictoires. On sait que les travaux de Magoun *et al.* (23, 28, 20, 24, 22) ont montré que la stimulation directe de deux régions du tronc cérébral, l'une bulbaire médiane, l'autre suprabulbaire et bulbaire latérale, permet d'obtenir des effets généralisés et non réciproques sur les réflexes spinaux, les mouvements d'origine corticale et le tonus postural. Ces résultats ont conduit à admettre que la régulation de la motricité à partir du tronc cérébral est exercée par deux systèmes neuroniques anatomiquement séparés et fonctionnellement distincts, l'un facilitateur, l'autre inhibiteur. Le fait que chacune de ces structures exerce une action identique sur les fléchisseurs et les extenseurs constituait la première exception connue au principe de l'innervation réciproque établi par Sherrington. Ces conclusions ont été généralement acceptées mais deux groupes d'auteurs les ont partiellement contestées après avoir obtenu des effets de sens opposé sur les fléchisseurs et sur les extenseurs lors de stimulations électriques directes du tegmentum,

Gernandt et Thulin (6) ont observé chez le chat décérébré que la faradisation de points situés dans l'aire décrite par Rhines et Magoun (23) comme facilitatrice, peut faciliter le réflexe monosynaptique du gastrocnémien et inhiber le réflexe polysynaptique de flexion obtenu, par stimulation du nerf péronier. Ces auteurs ont admis que ce phénomène était dû à une innervation réciproque de deux systèmes moteurs antagonistes par le système réticulo-spinal. Leurs résultats paraissant exactement identiques aux résultats ultérieurs de Brooks, Koizumi *et al.* et à ceux rapportés dans cet article, l'interprétation proposée semble maintenant difficilement acceptable.

D'autre part, Sprague et Chambers (27) enregistrant simultanément l'activité électromyographique spontanée de muscles antagonistes chez des chats décérébrés ou chez des préparations intactes libres de leurs mouvements ont observé que, si de fortes stimulations de points situés dans des régions classiquement facilitatrices du tronc cérébral augmentent simultanément le tonus de extenseurs et celui des fléchisseurs, des stimulations de faible intensité élèvent le tonus des extenseurs et réduisent au même moment celui des fléchisseurs. Ces auteurs en ont conclu à une action excitatrice exercée par les décharges réticulaires sur les motoneurones des extenseurs,

et à l'inhibition réciproque des motoneurones des fléchisseurs par le même système réticulospinal. Les constatations effectuées dans le présent travail suggèrent que en réalité le système réticulaire agissait seulement sur les interneurones des réflexes de flexion et que la réciprocité des effets moteurs obtenus était d'ordre indirect. En effet, dans les expériences de Sprague et Chambers, les fléchisseurs possédaient au départ un tonus notable, ce qui implique l'existence d'une influence inhibitrice sur les motoneurones extenseurs en vertu du principe de l'innervation réciproque au niveau segmentaire. Or, on vient de voir que les interneurones du réflexe de flexion sont plus sensibles à la décharge réticulaire efférente que les motoneurones et qu'en conséquence des stimulations réticulaires suprabulbaires faibles exercent uniquement une inhibition sur les afférences flexogènes. Il devient alors évident que si ce système flexogène inhibait préalablement les motoneurones des extenseurs, une excitation réticulaire faible les libérera de ce contrôle en même temps qu'elle inhibera les réflexes polysynaptiques de flexion. On trouvera dans un prochain article plusieurs exemples de ce phénomène ainsi qu'une discussion de son intérêt fonctionnel.

En conclusion, il semble que l'on puisse proposer une interprétation générale des effets exercés par la formation réticulaire supra-bulbaire sur les réflexes segmentaires chez l'animal non anesthésié: 1) cette action est invariable pour un réflexe donné; 2) elle est de sens opposé selon qu'il s'agit des réflexes monosynaptiques myotatiques mis en jeu à partir des fibres I qui sont facilités ou des réflexes polysynaptiques de flexion dus à l'excitation des fibres des groupes II et III, qui sont au contraire inhibés; 3) l'action facilitatrice exercée sur les décharges monosynaptiques obtenues à partir du groupe I intéresse aussi bien les systèmes extenseurs que fléchisseurs; elle est due à une excitation généralisée diffuse (28) et non réciproque de tous les motoneurones; 4) la dépression des réflexes polysynaptiques obtenus à partir des groupes II et III est due à l'action du même système neuronique dit facilitateur qui inhibe les interneurones des premiers relais somesthésiques; 5) la facilitation des motoneurones et l'inhibition des interneurones des premiers relais afférents coïncident toujours avec une activation du corticogramme. Ceci suggère que ces trois types d'effets réticulaires font partie intégrante d'une réaction générale d'élévation de la vigilance, destinée à adapter l'organisme à un comportement actif en rapport avec les états de veille.

RÉSUMÉ

1. Chez l'encéphale isolé du chat des stimulations répétitives de la formation réticulaire suprabulbaire qui facilitent le réflexe monosynaptique massétérin (homologue d'un réflexe myotatique d'extension) et qui activent le corticogramme, inhibent invariablement le réflexe polysynaptique d'ouverture de la gueule obtenu par excitation de fibres afférentes linguales des groupes II et III (réflexe homologue du réflexe général de flexion de Sherrington).

2. L'inhibition du réflexe d'ouverture de la gueule coïncide avec une réduction d'amplitude du potentiel intermédiaire (relayé) de la substance gélatineuse de Rolando et les deux phénomènes évoluent dans le même sens d'une façon statistiquement significative.

3. Une stimulation réticulaire d'une intensité inférieure ou égale à celle qui permet d'inhiber complètement le réflexe d'ouverture de la gueule ne modifient pas les transmissions des réponses dans la partie de l'arc réflexe située en aval de la substance gélatineuse de Rolando (motoneurone et groupe cellulaire intermédiaire).

4. Une stimulation réticulaire d'une intensité voisine ou supérieure à celle qui inhibe complètement le réflexe d'ouverture, facilite l'excitabilité directe des motoneurones du même arc réflexe; cette facilitation de la décharge des motoneurones des muscles abaisseurs de la mâchoire (digastrique) est identique à la facilitation des décharges des motoneurones des muscles élévateurs (masséter).

5. Une stimulation d'une intensité supérieure à celle qui inhibe complètement le réflexe d'ouverture abaisse légèrement l'excitabilité d'un groupe intermédiaire de neurones du circuit de ce réflexe.

6. Il en est conclu que la formation réticulaire suprabulbaire exerce une action différentielle, complexe mais prévisible, sur les différents relais du circuit du réflexe d'ouverture de la gueule et que l'inhibition de la réponse réflexe à la stimulation du nerf lingual est uniquement due au contrôle des messages afférents au niveau de leurs premiers relais; la recherche de la signification fonctionnelle de la facilitation simultanée des motoneurones du même circuit réflexe a été l'objet d'une autre série d'expériences.

BIBLIOGRAPHIE

1. BREMER, F. Physiologie nerveuse de la mastication chez le chat et le lapin. *Arch. int. Physiol.*, 21: 308-352, 1923.
2. BROOKS, C. M., KOIZUMI, K. and SIEBENS, A. A. Inhibitory action of bulbar and supra-bulbar reticular formation on the spinal reflex pathway. *Amer. J. Physiol.*, 184: 497-504, 1956.
3. CARDOT, H. et LAUGIER, H. Le réflexe linguo-maxillaire. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 86: 529-530, 1922.
4. ECCLES, R. M. and LUNDBERG, A. Supraspinal control of interneurons mediating spinal reflexes. *J. Physiol.*, 147: 565-584, 1959.
5. ECCLES, R. M. and LUNDBERG, A. Synaptic action in motoneurons by afferents which may evoke the flexion reflex. *Arch. ital. Biol.*, 97: 199-221, 1959.
6. GERNANDT, B. E. and THULIN, C. A. Reciprocal effects upon spinal motoneurons from stimulation of bulbar reticular formation, *J. Neurophysiol.*, 18: 113-129, 1955.
7. HAGBARTH, K. E. and FEX, J. Centrifugal influences on single unit activity in spinal sensory paths. *J. Neurophysiol.*, 22: 321-338, 1959.
8. HAGBARTH, K. E. and KERR, D. I. B. Central influences on spinal afferent conduction. *J. Neurophysiol.*, 17: 295-307, 1954.
9. HERNÁNDEZ-PÉON, R. and SCHERRER, H. Inhibitory influence of brain stem reticular formation upon synaptic transmission in trigeminal nucleus. *Fed. Proc.*, 14: 71, 1955.
10. HOLMOQUIST, B. and LUNDBERG, A. On the organization of the supraspinal inhibitory control of interneurons of various spinal reflex arcs., *Arch. ital. Biol.*, 97: 340-356, 1959.
11. HUGELIN, A. Analyse de l'inhibition d'un réflexe nociceptif (réflexe linguo-maxillaire) lors de l'activation du système réticulo-spinal dit «facilitateur», *C. R. Soc. Biol., Paris*, 149: 1893-1898, 1955.
12. HUGELIN, A. Etude comparée de l'activation du système réticulaire activateur ascendant et du système réticulaire facilitateur descendant. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 149: 1863-1865, 1955.
13. HUGELIN, A. et BONVALLET, M. Étude électrophysiologique d'un réflexe monosynaptique trigéminal. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 150: 2067-2071, 1956.
14. HUGELIN, A. et BONVALLET, M. Tonus cortical et contrôle de la facilitation motrice d'origine réticulaire. *J. Physiologie*, 49: 1171-1200, 1957.
15. HUGELIN, A. et BONVALLET, M. Etude expérimentale des interrelations réticulo-corticales. Proposition d'une théorie de l'asservissement réticulaire à un système diffus cortical. *J. Physiologie*, 49: 1201-1223, 1957.
16. JOB, C. Über autogene Inhibition und Reflexumkehr bei spinalisierten und decerebrierten Katzen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 256: 406-418, 1953.
17. KING, E. E., MINTZ, B. and UNNA, K. R. The effect of the brain stem reticular formation on the linguomandibular reflex. *J. comp. Neurol.*, 102: 565-596, 1955.
18. KLEYNTJENS, F., KOIZUMI, K. and BROOKS, C. McC. Stimulation of suprabulbar reticular formation. *Arch. Neurol. Psychiat., Chicago*, 73: 425-438, 1955.
19. KOIZUMI, K., USHIYAMA, J. and BROOKS, C. M. A study of reticular formation action on spinal interneurons and motoneurons. *Jap. J. Physiol.*, 9: 282-303, 1959.
20. LINDSLEY, D. B., SCHREINER, L. H. and MAGOUN, H. W. An electromyographic study of spasticity. *J. Neurophysiol.*, 12: 197-205, 1949.
21. LLYOD, D. P. C. Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. *J. Neurophysiol.*, 6: 293-313, 1943.

22. MAGOUN, H. W. Caudal and cephalic influences of the brain stem reticular formation. *Physiol. Rev.*, 30: 459-474, 1950.
23. RHINES, R. and MAGOUN, H. W. Brain stem facilitation of cortical responses. *J. Neurophysiol.*, 9: 219-229, 1946.
24. SCHREINER, L. H., LINDSLEY, D. B. et MAGOUN, H. W. Role of brain stem facilitatory systems in maintenance of spasticity. *J. Neurophysiol.*, 12: 207-216, 1949.
25. SHERRINGTON, C. S. Reflexes elicitable in the cat from pinna, vibrissae and jaws. *J. Physiol.*, 51: 404-431, 1957.
26. SHERRINGTON, C. S. *The integrative action of the nervous system*. 2nd ed., Cambridge University Press, pp. 433, 1952.
27. SPRAGUE, J. M. and CHAMBERS, W. W. Control of posture by reticular formation and cerebellum in the intact, anesthetized and unanesthetized and in the decerebrate cat. *Amer. J. Physiol.*, 176: 52-64, 1954.
28. SPRAGUE, J. M., SCHREINER, L. H., LINDSLEY, D. B. and MAGOUN, H. W. Reticulo-spinal influences on stretch reflexes. *J. Neurophysiol.*, 11: 501-507, 1948.
29. SUDA, I., KOIZUMI, K. and BROOKS, C. M. Reticular formation influences on neurons of spinal reflex pathway. *J. Neurophysiol.*, 21: 113-123, 1958.
30. TALBOT, S. A., LILIENTHAL, J. L. Jr., BESER J. and REYNOLDS, L. W. A wide range mechano-electronic transducer for physiological applications. *Rev. sci. Instrum.*, 22: 233-236, 1951.

INTÉGRATIONS MOTRICES ET VIGILANCE CHEZ L'ENCÉPHALE ISOLÉ

II. CONTRÔLE RÉTICULAIRE DES VOIES FINALES COMMUNES D'OUVERTURE ET DE FERMETURE DE LA GUEULE^{1, 2}

A. HUGELIN

Laboratoire de Neurophysiologie, Hôpital Henri-Rousselle, Paris, France

INTRODUCTION

Il a été rapporté dans l'article précédent (13) que la formation réticulaire activatrice exerce une action de sens opposé sur les premiers interneurones du réflexe polysynaptique d'ouverture de la gueule qu'elle inhibe, et sur les motoneurones du même circuit réflexe qu'elle excite. On constate en effet lors de son activation une réduction des volées afférentes transmises par les fibres des groupes II et III au niveau de la substance gélatineuse de Rolando et une facilitation de la réponse directe des motoneurones du digastrique. Deux ordres de considérations pouvaient éclairer la signification fonctionnelle de ce phénomène.

On sait en premier lieu que les messages transmis par les fibres sensitives I déclenchent des réflexes soit d'extension, soit de flexion suivant leur lieu d'origine, alors que les impulsions des fibres II, III et IV provoquent des réflexes de flexion quel que soit leur point de départ et possèdent une influence prédominante et impérative. Cependant le même stimulus naturel peut mettre simultanément en action deux systèmes sensoriels ayant une action antagoniste; ainsi,

¹ Ce travail a été présenté à la Société de Biologie de Paris (8) le 9 janvier 1960.

² Les recherches rapportées dans cet article ont été l'objet d'une subvention partielle de l'Office of Scientific Research of the Air Research and Development Command, United States Air Force, attribuée par son Service Européen, sous contrat AF 61(052)-229.

par exemple, l'étirement des fuseaux neuro-musculaires d'un extenseur fait décharger pratiquement en même temps les fibres I extensogènes originaires des terminaisons anulo-spirales et les fibres II flexogènes originaires des terminaisons en bouquet (14). Cette double potentialité du stimulus naturel serait difficile à comprendre si l'influence des afférences du groupe II devait être constamment prévalente. Le fait établi dans l'article précédent que la transmission au niveau des interneurones du réflexe de flexion est bloquée par des stimulations réveillantes suggérait que la formation réticulaire possède, entre autres fonctions, celle de supprimer l'influence de certaines afférences segmentaires prévalentes au repos.

On sait d'autre part que la stimulation réticulaire facilite les réflexes myotatiques des fléchisseurs et des extenseurs (19, 23) de même que les mouvements induits par la stimulation du cortex moteur (18, 20). Le fait que les motoneurones du digastrique sont excités par l'activation réticulaire suggérait la possibilité d'une facilitation des réponses de ceux-ci à certaines afférences segmentaires ou à des excitations du cortex pyramidal.

On arrivait ainsi à formuler l'hypothèse que l'activation réticulaire pourrait non seulement supprimer les influences prédominantes de certaines afférences mais encore simultanément libérer ou même faciliter d'autres systèmes réflexogènes utilisant les mêmes voies finales communes et probablement mieux adaptés à un comportement moteur en rapport avec la réactivité critique des états de veille. Cette hypothèse a pu être vérifiée dans ce travail en comparant les effets de stimulations réveillantes sur le réflexe d'ouverture de la gueule qui est l'homologue d'un réflexe polysynaptique de flexion et sur différents types de commandes segmentaires et supra-segmentaires de la voie finale commune de ce réflexe (motoneurones du digastrique) ou de celle de réflexes antagonistes (motoneurones du masséter).

MÉTHODES

Ces expériences ont été réalisées chez l'« encéphale isolé » du chat dans des conditions identiques à celles décrites dans l'article précédent.

Dans certains cas il a été procédé à la stimulation répétitive du bout central de la corde du tympan au niveau de l'oreille moyenne. Les stimulations étaient délivrées par trains de 5 à 10 chocs rectangulaires de 0,5 msec isolément infra-liminaires. La fréquence des impulsions a varié de 20 à 50/sec. Chaque train d'impulsion était séparé du précédent par un intervalle d'au moins deux secondes.

Les stimulations du cortex orbitaire masticateur ont été appliquées en bipolaire: elles étaient constituées de trains de 6 à 7 chocs dont la fré-

quence était de 50/sec. Chaque train d'impulsions était espacé du précédent par un intervalle de 3 sec. On a retrouvé chez le chat une systématisation dans la localisation des points moteurs comparable à celle décrite par Sherrington chez le singe (7, 16, 22). La stimulation de la partie latérale du cortex masticateur déclenche des mouvements de fermeture de la gueule et la stimulation de la partie rostro-médiale des mouvements d'ouverture; si les électrodes de stimulation sont déplacées en direction caudale, on obtient des mouvements alternatifs de mastication dont le rythme est indépendant du rythme auquel sont délivrés les trains de stimulation corticale. Les stimulations réticulaires ont été pratiquées au moyen de trains d'impulsions rectangulaires d'une durée de 0,2 à 0,4 msec délivrées à la cadence de 300/sec. Pour éviter la polarisation des électrodes au cours de stimulations répétitives prolongées, on a utilisé une sortie de stimulateur à basse impédance (50Ω). Lorsque la tension des impulsions était établie de façon progressivement croissante à partir de zéro, la linéarité de la progression

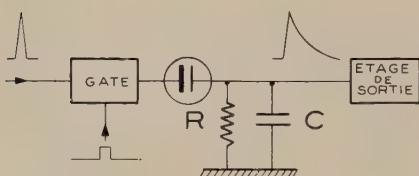


Fig. 1. — Schéma de principe du circuit d'analyseur d'amplitude.

était contrôlée par un circuit de Miller agissant sur le dernier étage du stimulateur.

L'analyse automatique et l'enregistrement sur plume à grande déflexion de l'amplitude de la décharge des nerfs moteurs a été réalisée grâce à un montage réalisé spécialement à cette intention. Le principe de l'appareil consiste à découper un phénomène unidirectionnel par un « gate » après amplification, à le transformer en un signal dont la durée et la forme sont appropriées à l'enregistreur à plume et dont l'amplitude reste proportionnelle à l'amplitude du phénomène. La transformation du signal est réalisée en chargeant le condensateur d'un circuit RC à la tension maximum du phénomène découpé, puis, le condensateur étant isolé par une diode du circuit de découpage, sa décharge actionne la grille d'un étage à sortie cathodique (Fig. 1).

RÉSULTATS

I. Inhibition réticulaire du réflexe d'ouverture de la gueule et libération du réflexe monosynaptique de fermeture. — L'inhibition des réflexes myotatiques d'extension est l'un des effets les plus classiques et les plus spectaculaires de la stimulation des fibres afférentes du réflexe de flexion. Cette action segmentaire se manifeste lors de la stimulation des afférences du réflexe d'ouverture de la gueule (RO) qui inhibent de façon extrêmement puissante le réflexe myotatique de fermeture. Ainsi sur la Fig. 2, la réponse monosynaptique du nerf du masseter (RM) est inhibée lorsqu'on pratique 4 msec auparavant une stimulation maximale des fibres II et III du nerf lingual qui

déclenche par ailleurs la décharge réflexe du nerf moteur du digastrique. La stimulation de la formation réticulaire qui active le corticogramme et inhibe puissamment le RO, fait réapparaître le RM d'une façon aussi spectaculaire et aussi constante que celui-ci avait été préalablement inhibé au repos par le réflexe d'ouverture.

Il est possible de montrer que la réapparition du RM est uniquement la conséquence d'un phénomène de libération. On a rap-

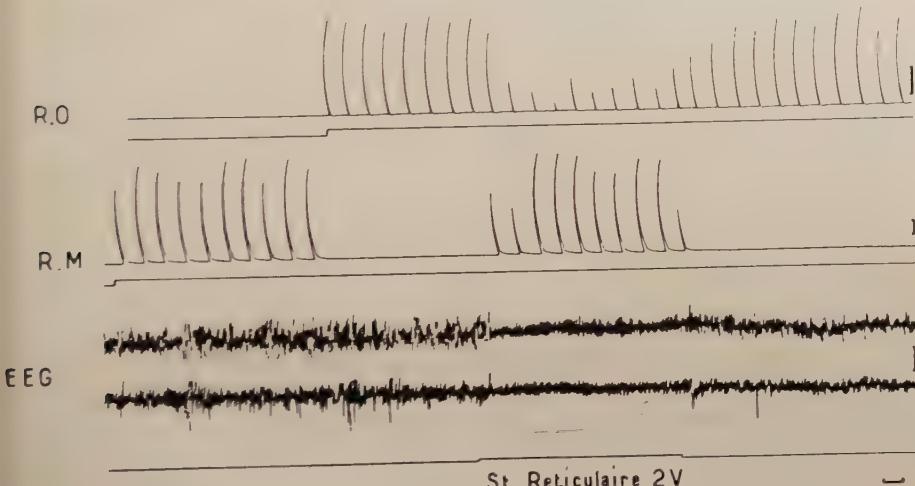


Fig. 2. — Libération par stimulation réticulaire de l'inhibition exercée sur le réflexe monosynaptique de fermeture de la gueule par le réflexe polysynaptique d'ouverture de la gueule.

En haut: analyse automatique de l'amplitude de la décharge du nerf moteur du digastrique (réflexe d'ouverture, RO). Au centre: analyse automatique de l'amplitude de la décharge du nerf du masseur (réflexe de fermeture, RM). En bas: échantillons de tracé EEG (cortex associatif). Noter au repos l'inhibition du RM lorsque le RO (stimulation maximale des fibres des groupes II et III) est évoqué en coïncidence (signal supérieur); noter ensuite l'effet de la stimulation réticulaire qui active l'EEG, innhibe le RO et fait réapparaître le RM sans le faciliter. Chat « encéphale isolé », curarisé, calibration 100 μ V, 1 sec.

porté dans le travail précédent que l'inhibition des interneurones de la substance gélatineuse de Rolando est maximale pour des stimulations réticulaires dont l'intensité est inférieure ou égale à celle pour laquelle on obtient une facilitation de l'excitabilité des motoneurones. On a donc ajusté les stimulations réticulaires de telle sorte qu'elles ne facilitent pas les motoneurones du masséter; dans la pratique ceci a été réalisé en excitant la formation réticulaire avec

des impulsions dont le voltage était établi de façon croissante à partir de zéro (10). Les enregistrements de la Fig. 3 montrent que, dans ces conditions, l'augmentation progressive de l'excitation réticulaire aboutit à une inhibition complète du RO mais reste sans

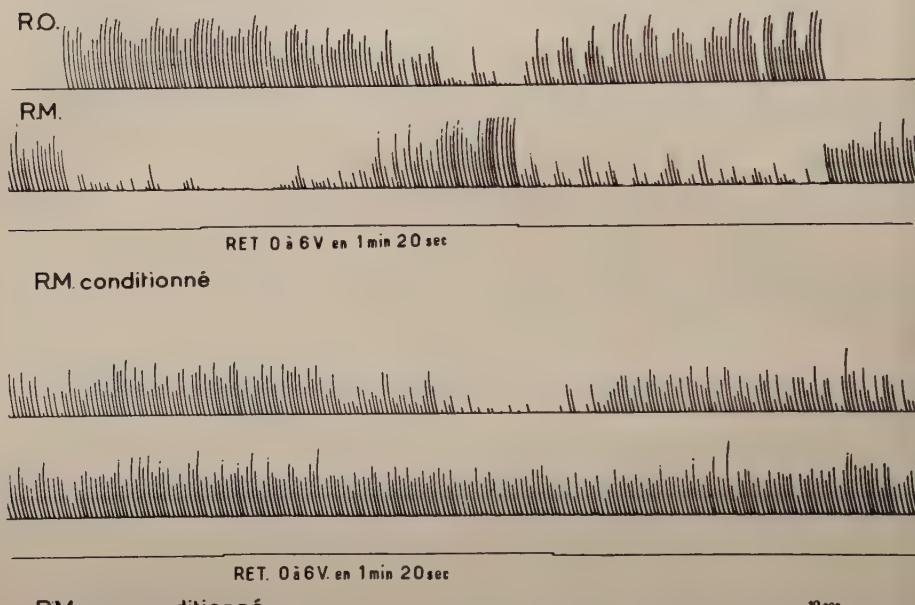


Fig. 3. — Libération totale de l'inhibition exercée sur le réflexe monosynaptique de fermeture de la gueule par le réflexe polysynaptique d'ouverture de la gueule au cours d'une stimulation réticulaire répétitive de voltage linéairement croissant à partir de zéro.

Stimulation maximale des fibres II du nerf lingual. Enregistrements identiques à ceux de la Fig. 2. Noter en haut de gauche à droite: l'inhibition du RM par le RO évoqué en coïncidence; l'inhibition du RO par la faradisation réticulaire progressivement croissante et la réapparition progressive du RM. Comparer avec les deux enregistrements inférieurs au cours desquels on a pratiqué une stimulation réticulaire identique sur le RM et le RO évoqué à un délai tel qu'ils n'interferrent pas et noter l'absence de facilitation du RM dans ce dernier cas. Chat « encéphale isolé », curarisé.

action sur le RM évoqué indépendamment (partie inférieure de la Figure 3). Si la même manœuvre est pratiquée quelques instants plus tard alors que le RM est inhibé par la stimulation du nerf lingual placée à un délai convenable (enregistrements supérieurs), on observe que l'inhibition progressive du RO coïncide avec une réapparition

progressive du RM, dont l'amplitude revient à un niveau voisin de celui des enregistrements témoins. Sachant que les motoneurones du masséter ne sont pas facilités à ce moment par la stimulation réticulaire on peut en conclure que la réapparition du RM est exclusivement due à l'inhibition des afférences du RO.

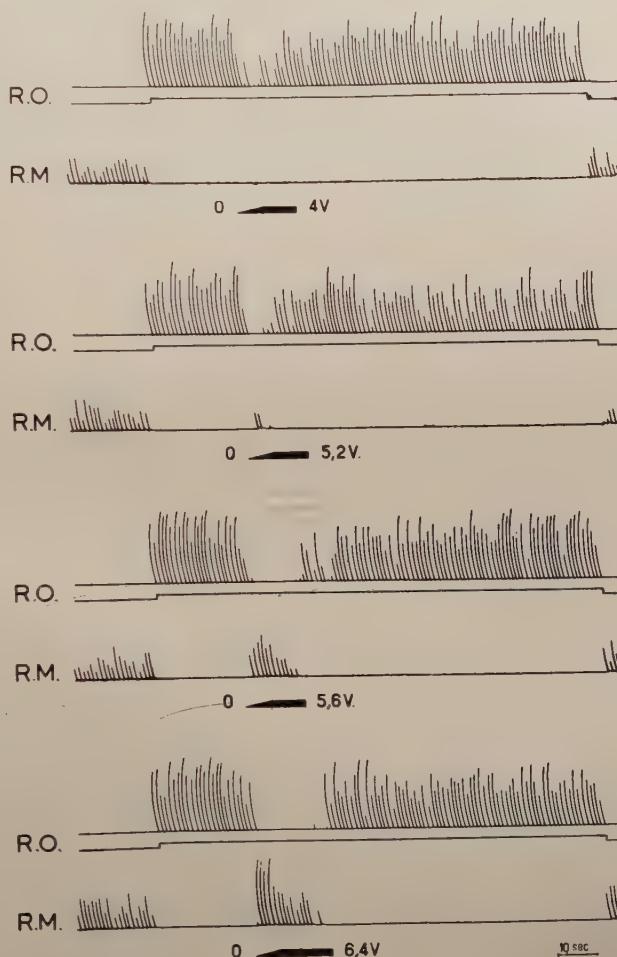


Fig. 4. — Libération puis facilitation du RM conditionné par le RO au cours des stimulations réticulaires de plus en plus intenses.

Noter la libération de plus en plus importante du RM, puis sa facilitation. Noter également les effets du contrôle cortical de l'excitation réticulaire qui réduit l'inhibition du RO ainsi que la facilitation du RM. Même préparation que sur la Fig. 2.

Lorsque l'excitation réticulaire atteint une intensité supérieure à celle qui est nécessaire pour inhiber complètement le RO on observe une facilitation du RM. Sur la Fig. 4, on a reproduit 4 séries d'enregistrements au cours desquels on pratiquait des stimulations réticulaires de plus en plus intenses. On observe que des excitations

relativement faibles inhibent d'abord le RO et libèrent le RM, puis facilitent ce dernier pour la stimulation de plus haut voltage. La facilitation atteint un maximum puis décroît aussitôt d'une manière exponentielle. Cette évolution est identique à celle du RM non conditionné (9, 10; cf. également la Fig. 14 de l'article précédent); sa deuxième phase est caractéristique d'un contrôle cortical de l'activité réticulaire (9).

L'importance de la facilitation du RM est identique à celle que l'on observerait si le réflexe était déclenché isolément. Après avoir établi le délai optimum pour lequel on obtient le maximum de fac-

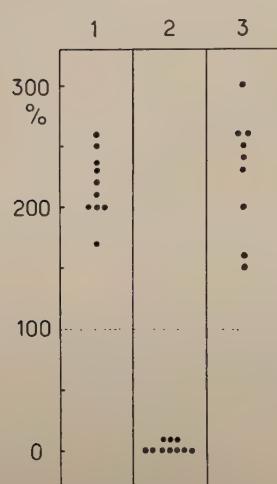


Fig. 5.—Comparaison des effets facilitateurs d'une stimulation réticulaire standard sur le RM évoqué isolément et conditionné préalablement par le RO.

Stimulation maximale des fibres des groupes II et III du nerf lingual. Chaque point représente l'amplitude moyenne de 10 mesures successives effectuées à quelques secondes d'intervalle sur le RM. Colonne 1: facilitation du RM évoqué isolément après 160 msec d'une faradisation réticulaire de 3 V à 300/sec. Colonne 2: amplitude du RM conditionné par le RO; la stimulation du nerf lingual est appliquée 4 msec avant celle des afférences du RM. Colonne 3: facilitation du RM conditionné par le RO (comme en 2) après 160 msec d'une faradisation réticulaire identique à celle de 1 et appliquée au même point du tegmentum mésencéphalique. Les mesures étaient effectuées sur oscilloscope et pour un niveau de vigilance corticale standard. Chat, «encéphale isolé», curarisé.

litation du RM (10), on a comparé la facilitation provoquée à ce délai par une stimulation réticulaire standard lorsque le RM est évoqué isolément ou lorsqu'il est préalablement inhibé par le RO. Ces expériences n'ont pas révélé de différence entre ces deux situations. Ainsi sur la Fig. 5, on a reporté le résultat de 100 mesures faites chez le même animal sur le RM non conditionné ou conditionné par le RO. On constate que statistiquement il n'y a pas de différence dans ces deux conditions expérimentales différentes.

En résumé, on peut admettre: a) que lorsque la voie finale commune des muscles fermeurs de la gueule (homologues des extenseurs) est soumise simultanément à l'influence excitatrice des fibres I et à l'influence inhibitrice des fibres des groupes II et III qui excitent le système antagoniste, l'influence des fibres II et III est prépon-

dérante au repos; *b*) par contre, dans des situations où la vigilance est augmentée, la voie finale commune du masséter est libérée de l'influence inhibitrice exercée par les afférences des groupes II et III par blocage de celle-ci au niveau de leurs premiers relais. La voie finale commune du masséter peut alors répondre aux autres excitations qui lui parviennent, exactement de la même manière que si les fibres des groupes II et III ne déchargeaient pas: elle est notamment facilitée par les influx réticulofuges de la même façon que lorsque les fibres II et III ne sont pas stimulées; *c*) il se confirme par ailleurs que la facilitation des motoneurones n'apparaît que lorsque l'inhibition des interneurones de relais des afférences II et III est maximale.

2. Inhibition réticulaire du RO et facilitation d'autres réflexes segmentaires dont la voie finale commune est également constituée par les motoneurones du digastrique. — Pour rechercher la signification de la facilitation des motoneurones du digastrique par la décharge réticulaire au moment où les volées afférentes du RO sont inhibées, on a comparé les effets de la stimulation réticulaire sur d'autres systèmes utilisant la même voie finale commune. Le digastrique né semblant posséder ni fuseau neuro-musculaire, ni arc réflexe à deux neurones, on a recherché les effets de la faradisation réticulaire sur d'autres types d'activité réflexe segmentaire.

Si l'on enregistre au moyen d'un myographe isométrique à grande sensibilité l'activité du digastrique au repos, on note une différence entre les tensions de ce muscle avant et après dénervation; ceci montre que le digastrique peut posséder un tonus de repos. Celui-ci est rarement important et dans la majorité des cas son ordre de grandeur est seulement du gramme; il varie de façon cyclique en fonction de l'activité des centres respiratoires (3). Des stimulations réticulaires dont le voltage est nettement supérieur à celui qui est nécessaire pour atteindre le seuil du réveil corticographique déclenchent l'augmentation de la tension du digastrique (Fig. 6). L'évolution de la facilitation du tonus musculaire est comparable à la facilitation du réflexe monosynaptique massétérin et à la facilitation de la réponse directe des motoneurones du digastrique. Elle présente en effet une première phase d'accroissement immédiat suivi d'un retour à un niveau en plateau voisin du niveau de départ mais d'autant plus haut que la stimulation réticulaire est plus intense. On sait que l'existence de la deuxième phase est

la conséquence d'un contrôle cortical de la facilitation motrice réticulaire (9).

En même temps que le tonus du digastrique est augmenté par la stimulation réticulaire, le RO qui provoque la contraction phasique du même muscle est inhibé. Sur la Fig. 7 (A-C), on observe que les réponses du digastrique à la stimulation de la langue sont inhibées pendant la stimulation réticulaire qui augmente par ailleurs le tonus du muscle. Cet effet n'est pas la conséquence d'un phénomène de compétition au niveau de l'effecteur car les réponses phasiques du digastrique à la stimulation du nerf moteur *in continuo*

ENCÉPHALE ISOLE

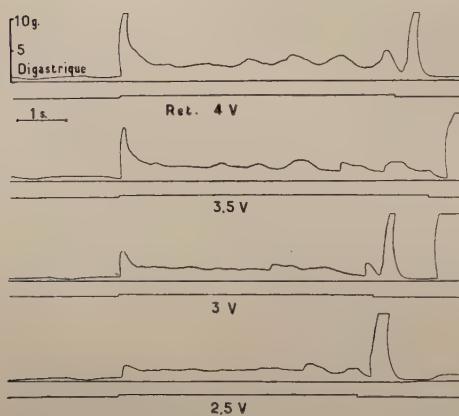


Fig. 6. — *Facilitation réticulaire de réflexes toniques du digastrique.*

Enregistrement isométrique du ventre antérieur du digastrique. Noter le tonus spontané du muscle et la facilitation de cette contraction sous stimulation réticulaire. Noter également que les effets sont d'autant plus marqués que la stimulation réticulaire est intense et que la facilitation initiale décroît rapidement pour atteindre un niveau en plateau supérieur au niveau de départ. Les contractions phasiques qui apparaissent à la fin de chaque stimulation réticulaire font partie de mouvements de déglutition. Chat, « encéphale isolé ».

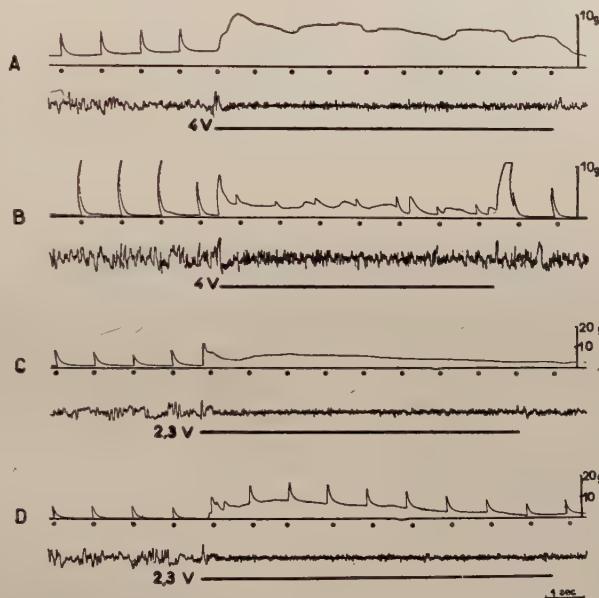
ne sont pas diminuées mais au contraire augmentées au cours de l'excitation tegmentale (Fig. 7 D). Il semble donc que sous l'influence de l'excitation réticulaire les motoneurones du digastrique cessent de décharger en réponse à des stimulation nociceptives et que leurs décharges toniques sous d'autres influences soit facilitées. On ne pouvait cependant affirmer qu'il s'agisse d'une action sur les mêmes motoneurones; il semble en effet que l'on doive établir une distinction entre des motoneurones toniques et des motoneurones phasiques (6), de sorte que les phénomènes observés dans les expériences que l'on vient de rapporter pourraient être dus à une cessation de l'activité de motoneurones phasiques et à une augmentation d'activité de motoneurones toniques¹.

¹ Dans le cas du digastrique cette interprétation paraît assez peu vraisemblable car ce muscle ne possède pas de récepteurs fusoriaux.

Pour répondre à l'objection précédente, on a tenté de faciliter des activités réflexes phasiques du digastrique évoquées par différentes stimulations électriques des nerfs de la tête et du cou. Toutes les réponses à des excitations par des chocs électriques uniques ont été invariablement inhibées par la faradisation du tegmentum mésencéphalique. Ainsi sur la Fig. 8, on peut observer lors d'une stimulation réticulaire mésencéphalique l'inhibition complète des con-

Fig. 7. — Inhibition du RO et facilitation simultanée de la contraction tonique du digastrique au cours de stimulations réticulaires mésencéphaliques.

Enregistrement de la contraction isométrique du ventre antérieur du digastrique. Le RO est évoqué par stimulation électrique de la pointe de la langue (au point). Enregistrement EEG d'une aire associative. Noter: en 1 l'inhibition complète du RO et l'augmentation de la tension du muscle; en 2, chez une autre préparation: inhibition incomplète du RO et décroissance rapide de la facilitation des réflexes toniques; comparer les effets de la même stimulation réticulaire sur le RO qui est inhibé (en 3) et sur les contractions phasiques du digastrique en réponse à la stimulation *in continuo* du nerf moteur qui sont augmentées (en 4). Chat, « encéphale isolé ».



tractions du ventre antérieur du digastrique déclenchées par des stimulations uniques du bout central de la corde du tympan (cette manœuvre constitue une forme d'obtention du réflexe d'ouverture de la gueule d'origine linguale). Par contre les résultats peuvent être différents en employant d'autres types de stimulations. Si l'intensité des chocs électriques appliqués précédemment à la corde du tympan est diminuée de manière que chacun d'entre eux devienne infra-liminaire isolément, et si ces chocs sont délivrés par des trains de 5 à 10 impulsions, on peut obtenir inconstamment des contractions

faibles du digastrique (début des enregistrements des Figs. 8 et 9). Dans ces conditions, lorsqu'on pratique une stimulation réticulaire identique à celle qui inhibait précédemment le réflexe d'ouverture en réponse à un choc unique, on observe au contraire une facilitation de la réponse à la stimulation itérative; cet effet est immédiat, d'emblée maximum et décroît ensuite progressivement. La comparaison de cette facilitation avec celle des réflexes monosynaptiques du masséter ou celle des réponses directes des motoneurones du digastrique (Figs. 12 et 14 de l'article précédent) indique l'identité de ces phénomènes et conduit à admettre que, dans cette expérience, la décharge réticulaire a facilité, au niveau des motoneurones du

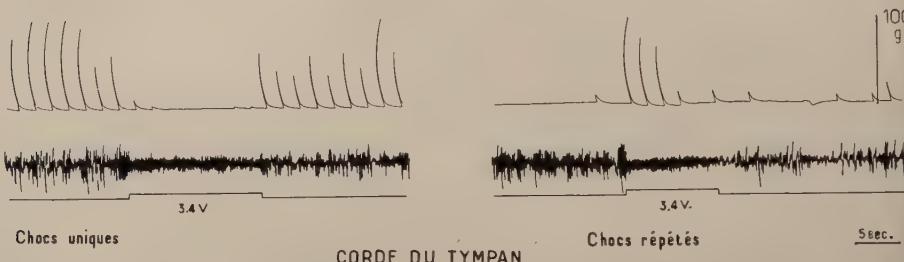


Fig. 8. — Comparaison des effets de deux stimulations réticulaires identiques sur la contraction réflexe du digastrique en réponse à des excitations uniques ou répétitives des afférences de la corde du tympan.

Stimulation du bout central de la corde du tympan, soit par un choc électrique isolé, de 0,6 V (à gauche), soit par 7 chocs successifs de 0,2 V appliqués à 20 msec d'intervalle (à droite). Noter l'inhibition du RO et la facilitation du réflexe itératif utilisant la même voie finale commune, qui coïncident avec l'activation du corticogramme. Chat, « encéphale isolé ».

digastrique, des impulsions réflexogènes infra- ou juxta-liminaires déclenchées par la stimulation itérative de la corde du tympan.

Cette conclusion est confirmée par le fait que toutes les manœuvres qui augmentent ou diminuent l'activité réticulaire, et par son intermédiaire augmentent ou diminuent l'excitabilité des motoneurones, agissent dans le même sens sur les réponses du digastrique à la stimulation itérative de la corde du tympan. On a montré antérieurement par exemple que l'administration intraveineuse de chloralose à petites doses (10 mg/kg), en déprimant l'activité corticale, libère l'activité réticulaire de l'inhibition corticifuge qui la freine normalement et par voie de conséquence facilite le réflexe monosynaptique massétérin (9). Dans le cas de la Fig. 9, on peut constater que l'injection de chloralose rend supraliminaire des stimulations

itératrices qui restaient infra-liminaires chez l'animal non anesthésié; de plus, une stimulation tegmentale qui chez l'« encéphale isolé » normal ne provoquait qu'une brève facilitation du réflexe itératif, est à l'origine d'une facilitation durable chez la même préparation chloralosée.

Cet ensemble de faits montre donc que la décharge réticulaire activatrice peut à la fois inhiber le RO qui utilise les motoneurones

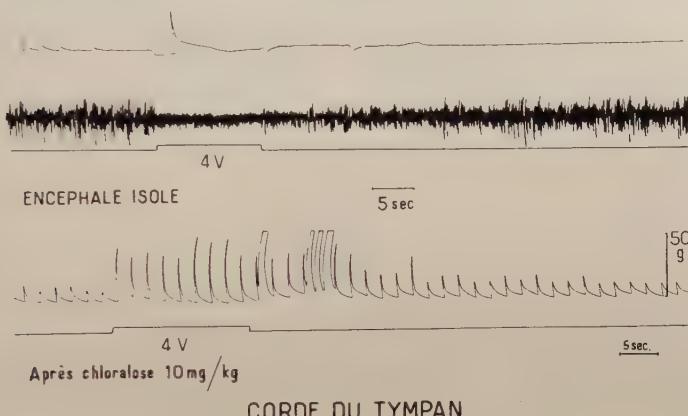


Fig. 9. — *Effets facilitateurs de la stimulation réticulaire sur la contraction réflexe du digastrique en réponse à l'excitation répétitive de la corde du tympan.*

En haut, « encéphale isolé » non anesthésié. Noter l'inconstance des réponses motrices et la facilitation de l'une d'elle au début de la stimulation réticulaire. En bas, même préparation après 10 mg/kg de chloralose I.V. Noter que les réponses du digastrique sont devenues supraliminaires au repos et remarquer leur facilitation prolongée sous stimulation réticulaire. Chat, « encéphale isolé ».

du digastrique et faciliter des volées réflexogènes d'origine segmentaire utilisant la même voie finale commune. Cette conclusion est confirmée par l'observation de Koizumi, Ushiyama et Brooks (15) qui ont rapporté qu'une stimulation réticulaire qui inhibe la décharge polysynaptique d'un motoneurone fléchisseur peut faciliter la décharge du même motoneurone en réponse à une excitation monosynaptique.

3. Inhibition réticulaire du RO et facilitation des réponses du digastrique à la stimulation de l'aire cortico-motrice masticatrice. -- Sachant d'une part que l'excitation réticulaire facilite les mouvements induits par la stimulation du système pyramidal (20) et d'autre

part que les mouvements d'ouverture de la gueule peuvent être obtenus chez le chat en stimulant la zone masticatrice de l'aire cortico-motrice (2), on a recherché les effets de stimulations tegmentales mésencéphaliques sur les contractions du digastrique déclenchées par la stimulation du cortex masticateur. Il a été observé que cette manœuvre facilite très aisément les réponses corticomotrices¹. L'importance de la facilitation obtenue est souvent considérable; elle

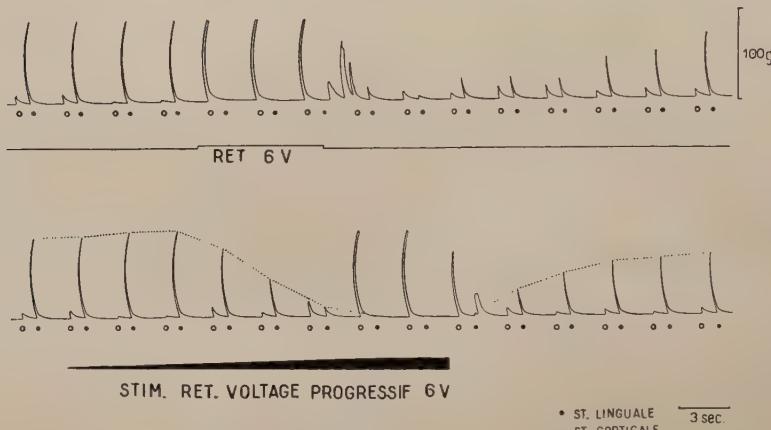


Fig. 10. — *Effets simultanés et opposés de la stimulation réticulaire sur les réponses du muscle digastrique à la stimulation électrique de la pointe de la langue et à la stimulation du cortex masticateur.*

Stimulation alternative de la pointe de la langue (points) et du cortex orbitaire (cercles). Enregistrement myographique isométrique du ventre antérieur du digastrique. En haut: faradisation réticulaire d'emblée maximum. Noter la facilitation de la réponse cortico-motrice et l'inhibition totale du RO. En bas: même préparation, la faradisation réticulaire était établie au même voltage que précédemment mais progressivement à partir de zéro. Noter l'inhibition progressive du RO et ensuite la facilitation de la réponse cortico-motrice. Chat, « encéphale isolé ».

est d'autant plus frappante que les réponses cortico-motrices sont, on le sait, relativement difficile à évoquer chez l'animal non anesthésié.

La facilitation des réponses corticomotrices du digastrique coïncide d'autre part invariablement avec une inhibition des contractions réflexes de ce muscle évoquées par la stimulation du nerf

¹ Dans les deux premières expériences de cette série, la stimulation réticulaire provoquait une inhibition des réponses à la stimulation du cortex masticateur mais déclencheait indépendamment de celles-ci des mouvements alternatifs de mastication. Cet effet n'a pu être retrouvé par la suite.

lingual. Au cours des expériences dont les résultats sont reproduits sur la Fig. 10, on enregistrait alternativement les contractions du digastrique en réponse à la stimulation corticale et à la stimulation du nerf lingual. Au début des enregistrements le RO est de grande amplitude alors que la réponse corticomotrice est à peine discernable. Au moment où l'on pratique la stimulation réticulaire, on assiste à l'inhibition complète du RO et à la facilitation massive de la réponse cortico-motrice. On peut conclure ici encore que la formation réticulaire inhibe le RO, tandis que la voie finale commune utilisée par ce réflexe au repos répond beaucoup plus intensément à la décharge pyramidale.

L'enregistrement inférieur de la Fig. 10 fournit un autre renseignement. Au cours de cette expérience l'excitation réticulaire a été élevée non pas d'emblée à son maximum mais de façon progressivement croissante; on assiste alors à une inhibition progressive du RO puis, lorsque celle-ci est devenue totale, à une facilitation des réponses cortico-motrices. Des résultats comparables ont été obtenus au cours des expériences de la Fig. 11 où on établissait le courant de stimulation à un niveau final de plus en plus élevé; on constate que la faradisation la moins forte inhibe partiellement le RO, mais n'agit pas sur la réponse cortico-motrice, alors que les deux excitations de forte intensité qui inhibent complètement le RO facilitent les réponses du digastrique à la stimulation du cortex masticateur. On peut en conclure que les interneurones du RO sont plus sensibles que le système cortico-moteur à la décharge réticulaire.

Il existe cependant une différence entre la facilitation des réponses cortico-motrices du digastrique et la facilitation des réponses des motoneurones à la stimulation directe ou monosynaptique. En premier lieu, la facilitation de la réponse directe des motoneurones, n'est pas très intense, elle est couramment de l'ordre de 300% et ne dépasse qu'exceptionnellement 500%. Par contre, les réponses corticomotrices sont beaucoup plus facilitées: les facilitations de l'ordre de 3000% sont courantes et des facilitations de 5000% ont été notées. En second lieu, la facilitation des motoneurones est toujours brève. Elle décroît en effet rapidement de façon exponentielle, l'amplitude des réponses test retrouvant leur niveau de départ en quelques centaines de millisecondes; dans nos expériences, la durée totale de la facilitation des motoneurones ne dépassait jamais 3 à 5 secondes chez l'animal en bonne condition (9, 13). Le comportement des réponses cortico-motrices sous stimulation réticulaire est

différent; il est toujours possible de mettre en évidence une diminution progressive de la facilitation au cours de stimulations répétitives soutenues; ainsi sur l'enregistrement intermédiaire de la Fig. 11, la facilitation diminue dès le moment où elle a atteint son maximum. On remarque cependant que même dans ce cas, la réponse ne retrouve son niveau de départ que plus de 9 secondes après le moment où la facilitation atteignait son maximum. L'enregistrement inférieur

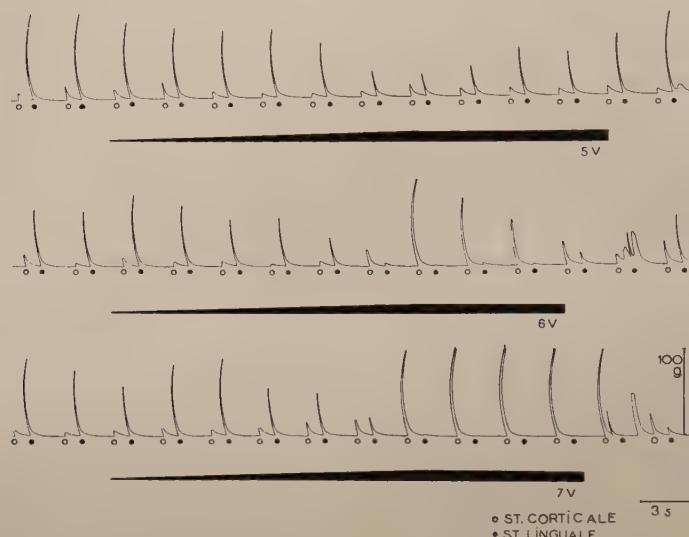


Fig. 11. — *Effets de stimulations réticulaires établies progressivement à un voltage de plus en plus élevé, sur la réponse du digastrique à la stimulation des afférences linguales et du cortex masticateur. (Même dispositif expérimental que pour la Fig. 9).*

Noter, en haut l'inhibition isolée du RO, au centre l'apparition d'une facilitation des réponses cortico-motrices qui ne persiste pas, en bas la facilitation prolongée des mêmes réponses.

révèle qu'une stimulation réticulaire légèrement plus intense possède des effets facilitateurs encore plus prolongés. L'enregistrement de la Fig. 12 réalisé au cours de la même expérience montre que la facilitation réticulaire de la décharge corticomotrice est encore de 3000%, 30 secondes après le moment de la facilitation maximale.

La différence de comportement de réflexes monosynaptiques ou de la réponse directe des motoneurones avec celui des décharges pyramidales est donc frappante, et l'on peut considérer le système corticomoteur comme plus sensible à la décharge réticulaire

que les motoneurones. Ceci ne paraît explicable que si l'on admet 1) que les influx réticulaires agissent non seulement sur les motoneurones mais encore sur des interneurones spécifiques au système pyramidal et 2) que ces interneurones sont plus facilement excitables par les influx réticulofuges que les motoneurones.

On savait que les décharges des chémorécepteurs artériels excitent le système réticulaire d'une manière suffisamment puissante pour activer le corticogramme (12) mais d'une manière trop faible pour faciliter les motoneurones (1). Au cours de cette série d'expérience, il a été observé que le même phénomène facilite également les décharges corticomotrices, ce qui confirme la sensibilité différente des motoneurones et du système pyramidal à la décharge réticulaire. On savait d'autre part, que les décharges chémoceptives déclenchent

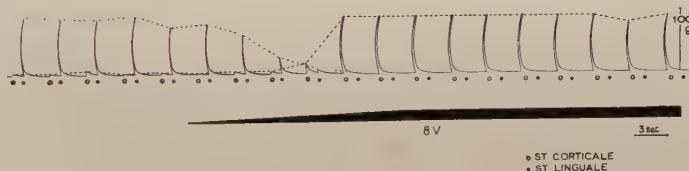


Fig. 12. — Effets facilitateurs prolongés pendant 30 secondes d'une stimulation réticulaire relativement intense. (Même expérience que la Fig. 11).

des mouvements dits « spontanés » que ne provoquent pas les stimulations réticulaires directes. Pour situer sur le plan fonctionnel la facilitation réticulaire des mouvements corticaux, on a comparé son évolution avec le développement des mouvements spontanés déclenchés par l'inhalation d'un mélange gazeux légèrement hypercapniant.

Dans l'expérience reproduite sur la Fig. 13, on a étudié les effets de l'hypercapnie sur le RO, sur les décharges corticomotrices et sur les mouvements spontanés qui utilisent tous trois la voie finale commune du digastrique. On observe une inhibition progressive du RO apparaissant entre la première et la deuxième minute d'hypercapnie et son inhibition totale à la quatrième minute. La facilitation des mouvements cortico-moteurs débute à ce moment et on note simultanément le développement de contractions « spontanées » puissantes du digastrique qui apparaissent entre les stimulations du RO et du cortex ainsi d'ailleurs qu'une augmentation des contractions respiratoires accessoires. Cette observation indique, d'une part que dans des conditions d'éveil naturel les différents effets réticulaires sur le RO,

sur les mouvements cortico-moteurs et sur les motoneurones peuvent être aisément dissociés et, d'autre part que la facilitation des mouvements cortico-moteurs est parallèle à l'augmentation de la motricité «spontanée»¹. Ceci suggère donc que cette facilitation joue un rôle dans le développement de la réactivité critique.

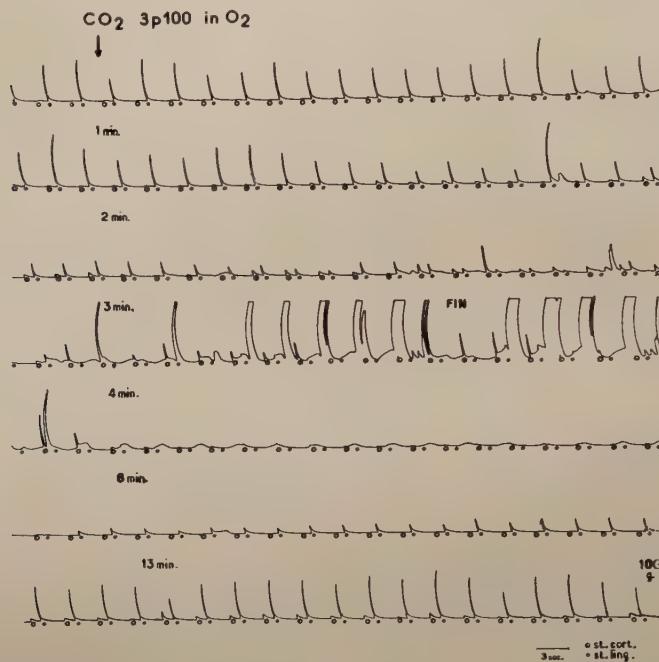


Fig. 13. — Effet d'une excitation réticulaire par hypercapnie sur le réflexe d'ouverture de la gueule et sur les réponses cortico-motrices du digastrique.

Noter l'inhibition progressive du RO puis, lorsque celle-ci est complète, la facilitation des réponses corticomotrices qui coïncide avec l'apparition de mouvements respiratoires accessoires et avec une agitation intense que traduit l'apparition de contractions «spontanées» du digastrique. Même expérience que celle de la Fig. 10.

En résumé: 1) la stimulation réticulaire qui inhibe le RO, facilite la réponse corticomotrice utilisant les mêmes motoneurones; ceci indique que la décharge réticulaire activatrice réalise un transfert

¹ On notera que s'il existe un parallélisme entre l'évolution des mouvements corticomoteurs et les mouvements spontanés, il n'est pas possible d'homologuer complètement ces deux phénomènes; en effet, les mouvements spontanés d'origine hypercapnique, anoxique ou asphyxique, sont encore déclenchés après ablation des deux pôles frontaux.

des connexions actives de la voie finale commune du digastrique; 2) la facilitation des réponses corticomotrices coïncide au cours du réveil naturel avec l'apparition de mouvements dits « spontanés » ce qui suggère l'existence d'un rapport entre ce phénomène et le développement de la réactivité critique; 3) la facilitation des décharges pyramidales apparaît pour des stimulations réticulaires plus fortes que celles qui inhibent le RO, mais moins fortes que celles qui facilitent les motoneurones et les réflexes segmentaires; ceci montre l'existence d'une action réticulaire particulière sur des interneurones spécifiques au système cortico-moteur; 4) des stimulations naturelles éveillantes dont l'intensité croît de manière progressive permettent de dissocier facilement les différents effets moteurs réticulaires chez l'« encéphale isolé » non anesthésié; ceci suggère que la différenciation des effets réticulaires par variation de l'intensité de la décharge activatrice est un phénomène courant dans des conditions physiologiques normales.

DISCUSSION

Il est évident que, dans des conditions normales, les réflexes spinaux sont soumis à l'influence dominante de l'encéphale. Deux arguments sont classiquement cités en faveur de cette thèse: d'une part le fait, connu depuis Marshall Hall, que les réflexes de flexion sont plus aisément déclenchés chez l'animal décapité, et d'autre part le fait, établi par Sherrington, que les réflexes myotatiques sont plus faciles à observer chez l'animal décérébré. On vient de rapporter que des stimulations réticulaires qui inhibent les réflexes polysynaptiques du type du réflexe de flexion, libèrent, facilitent ou démasquent simultanément d'autres réflexes segmentaires ainsi que les réponses cortico-motrices utilisant les mêmes voies finales communes. Ces résultats conduisaient à penser que la formation réticulaire activatrice constitue l'un des mécanismes essentiels par lesquels s'exerce la «dominance» de l'encéphale sur les activités réflexes segmentaires.

1. *Commandes réticulaires du transfert des connexions actives des voies finales communes.* — Ayant observé que des stimulations sensorielles de nature différente portées sur le même territoire périphérique provoquent la contraction du même muscle, Sherrington introduit le concept d'une *final common path* excitable à partir de plusieurs *private receptor paths* (21, 22). On sait que cette hypothèse

fut confirmée par le fait que l'excitation de nerfs desservant des territoires périphériques très différents déclenche la contraction réflexe du même muscle (4). D'un point de vue théorique, la notion de *voie finale commune* implique que plusieurs systèmes réflexes de fonctions différentes convergent sur le même motoneurone et que celui-ci est excité, tantôt lors de la mise en activité des synapses d'un système, tantôt lors de la mise en activité des synapses d'un autre système.

Sherrington constata de plus que lorsqu'on stimule simultanément deux voies afférentes susceptibles d'agir isolément sur les mêmes motoneurones, on n'obtient souvent qu'un seul de ces effets et non pas une sommation de ceux-ci (21). Ceci conduisait à admettre que certaines *private receptor paths* sont susceptibles d'utiliser une *final common path* de façon exclusive (22). On sait que la notion d'une prédominance de certaines afférences est, avec le principe de l'innervation réciproque, à la base des coordinations motrices segmentaires (5) dont de nombreux travaux ont précisé les mécanismes.

L'interaction du réflexe polysynaptique de flexion avec le réflexe monosynaptique d'extension constitue l'exemple type des coordinations motrices où l'une des afférences est prévalente. Son mécanisme va permettre de comprendre celui de l'action de la formation réticulaire sur les voies finales communes. Sur la Fig. 14, on a représenté en (a) la disposition du circuit monosynaptique d'extension ou de fermeture de la gueule et celui du circuit polysynaptique de flexion ou d'ouverture de la gueule. Pour établir un schéma fonctionnel, on a adopté les principes utilisés par McCulloch et Pitts (17): chaque neurone de ces circuits possède un seuil et fonctionne par « tout ou rien »; par convention on admettra que le seuil est atteint lorsque deux terminaisons excitatrices sont activées simultanément et qu'une terminaison inhibitrice (-) annule les effets d'une terminaison excitatrice.

L'examen du circuit (a) montre que lorsque la fibre afférente I_A provenant du muscle extenseur est excitée isolément, le motoneurone de l'extenseur décharge. Par contre, si la fibre afférente du réflexe de flexion II/III est excitée simultanément, c'est le motoneurone fléchisseur qui déchargera et le motoneurone de l'extenseur soumis à l'action de l'interneurone inhibiteur i_2 cessera de répondre. Selon la terminologie employée en théorie de l'information la décharge de la fibre II/III constitue une commande prioritaire. Quant à l'opération réalisée, elle peut être qualifiée soit de commutation (*switch*), soit de transfert

(*shift*): le terme de transfert semble préférable si l'on considère qu'à l'échelon pluri-cellulaire, le phénomène est progressif; en effet, tout système poly-neuronique étant un agrégat d'éléments nerveux dont l'activité possède un caractère aléatoire, on doit concevoir le fonctionnement de tels systèmes de façon probabilistique et admettre

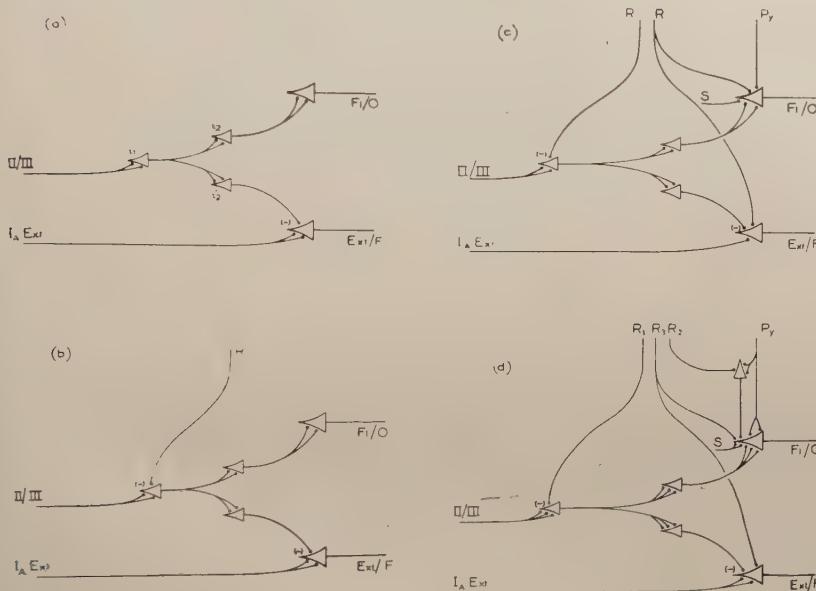


Fig. 14. — Représentation schématiques des circuits neuroniques intervenant au cours du transfert réticulaire des connexions actives des voies finales communes.

Abbreviations: versant afférent: IA Ext: fibres afférentes proprioceptives du réflexe monosynaptique d'extension ou de fermeture de la gueule; II/III: afférences des groupes II et III, flexogènes ou engendant le réflexe d'ouverture de la gueule. S: afférences segmentaires excitant les motoneurones Fl/O par voie mono ou polysynaptique. *Versant efférent:* Fl/O: motoneurones des muscles fléchisseurs ou ouvreurs de la gueule. Ext/F: motoneurones des muscles extenseurs ou fermeurs de la gueule. *Interneurones i₁:* premier relais. i₂ et i₃: deuxième relais. *Systèmes de commande suprasegmentaire:* R, R₁₋₃: fibres réticulofuges. Py: fibre du système pyramidal. Explications dans le texte.

que le résultat global de leurs variations d'activité présente un caractère continu.

Le schéma fonctionnel qui vient d'être proposé explique l'essentiel des opérations de contrôle réalisées par les décharges réticulaires. Sur les circuits (b) de la Fig. 14, on a représenté l'intervention de

l'inhibition exercée par la formation réticulaire activatrice sur le premier relais des fibres II/III. La disposition générale du circuit montre que si la fibre réticulofuge R est active, le réflexe de flexion est inhibé, le motoneurone Fl/O cesse de décharger et le motoneurone Ext/F peut à nouveau décharger si la fibre I_A est excitée. Pour employer la terminologie informationnelle, la décharge de la fibre R constitue une commande de sélection des informations au niveau segmentaire.

L'opération se complète lorsque en (c) les fibres R contrôlant les afférences II/III, et R' contrôlant les motoneurones, déchargent simultanément. A ce moment, tant le motoneurone Fl/O que le motoneurone Ext/F sont susceptibles d'être excités pour peu qu'ils soient sollicités simultanément par des volées afférentes segmentaires ou par des décharges du système pyramidal, qui isolément seraient infraliminaires; on peut définir cette nouvelle intervention en disant que la décharge réticulaire commande un transfert des synapses actives des motoneurones par blocage de l'interneurone i_1 et abaissement du seuil des motoneurones tant fléchisseurs qu'extenseurs.

On a établi expérimentalement que le système du RO est plus sensible à la décharge réticulaire que le système pyramidal, qui est lui-même plus sensible que les motoneurones. Ce phénomène peut être compris à trois conditions: 1) en multipliant le nombre de synapses qui doivent être activées pour que le seuil des décharges cellulaires soit atteint; 2) en faisant intervenir des interneurones sur certains systèmes excitant les voies finales communes; 3) en admettant que le seuil des éléments réticulofuges soit différent. Ainsi dans l'exemple (d) on admettra par convention que, non plus deux, mais trois terminaisons excitatrices doivent être activées simultanément pour que le seuil d'un neurone soit atteint. Une stimulation réticulaire faible faisant décharger isolément la fibre R_1 aura pour effet d'inhiber la réponse déclenchée par la fibre II/III. Une stimulation plus intense excitera simultanément la fibre R_1 et la fibre R_2 ; cette dernière amène l'interneurone du système pyramidal à décharger ce qui permet au motoneurone de répondre à une stimulation du système cortico-moteur, mais non à une stimulation de l'afférence segmentaire. Enfin, une stimulation encore plus intense fera décharger simultanément les fibres R_1 , R_2 et R_3 ce qui permet aux motoneurones Fl/O et Ext/F de décharger s'ils sont sollicités par une excitation afférente segmentaire. Selon la terminologie utilisée en automatisme,

le dispositif du schéma (*d*) où les seuils de R_1 , R_2 et R_3 sont différents, constitue un système séquentiel de sélection.

La notion de fonctionnement séquentiel des systèmes réticulo-spinaux permet de mieux comprendre l'intérêt fonctionnel des appareils qui contrôlent l'état d'excitation réticulaire. On a montré dans une série de travaux antérieurs auxquels nous renvoyons (1, 9, 10, 11) que l'activité réticulaire est contrôlée par un système opérationnel en boucle réticulo-cortico-réticulaire et on a proposé que ce système de rétro-action fonctionne non comme un régulateur ramenant l'état d'excitation réticulaire à un niveau fixé, mais comme un système d'asservissement dont la fonction serait d'ajuster de façon fine le niveau de l'activité réticulaire. On peut comprendre de la sorte que la même stimulation réticulaire provoque des effets facilitateurs massifs sur les motoneurones d'une préparation où le cortex n'est plus fonctionnel alors que chez le même type de préparation, les mêmes excitations ne provoquent que des effets minimes. On conçoit encore mieux qu'un asservissement, en ajustant de façon précise l'activité réticulaire à des niveaux différents, permette la réalisation automatique d'opérations séquentielles au niveau des systèmes moteurs segmentaires et supra-segmentaires.

2. *Signification physiologique.* — Du point de vue fonctionnel, le transfert des connexions actives des voies finales communes est corrélable aux variations de la vigilance. Au repos, les réflexes du type du réflexe de flexion sont prédominants. Au fur et à mesure que le niveau de veille s'élève, on assiste à leur inhibition puis à une facilitation des mouvements cortico-moteurs et enfin à une facilitation des motoneurones.

Si l'on tient compte du fait que les réponses du type du réflexe de flexion peuvent être déclenchées par la stimulation des fibres du groupe III, la signification de l'inhibition des afférences est relativement facile à comprendre. Dans ce cas, il s'agit d'un réflexe nociceptif donnant lieu à un mouvement impératif de retrait. Chez l'animal endormi ou au repos, une stimulation douloureuse déclenche par priorité ce réflexe dont la fonction protectrice locale est claire. On peut supposer que la fonction des fibres II stimulées dans les expériences rapportées précédemment présente également un intérêt purement local.

Lorsque l'animal est éveillé, la commande prioritaire d'un réflexe d'intérêt local n'est plus de mise. Elle doit faire place à une réponse comportementale qui intéresse l'ensemble de l'organisme. L'inhibition

du réflexe polysynaptique prépare cette dernière: elle supprime une réponse stéréotypée qui risquerait de perturber une réaction motrice générale nécessitant une activité quadripédale. Elle libère d'autre part les muscles antagonistes de l'inhibition prioritaire qui les conditionnait au repos; or ces réflexes ont un intérêt, non pas local, mais général du fait qu'ils sont antigravitiques et participent aux réactions de soutien et de posture.

Pour des niveaux de veille encore plus élevés, les décharges corticomotrices et les mouvements «spontanés» sont facilités. Ainsi non seulement la voie finale commune d'un fléchisseur est-elle libérée de l'influence des afférences nociceptives mais encore participe-t-elle à des activités motrices commandées par d'autres systèmes. On peut penser que la facilitation réticulaire des commandes cortico-motrices constitue un facteur déterminant de l'apparition de comportements moteurs liés à la réactivité critique. L'inhibition du réflexe de défense et la facilitation des mouvements pyramidaux apparaissent ainsi comme deux éléments d'un phénomène adaptatif réalisant le passage de réflexes d'intérêt local à des réponses motrices d'intérêt général.

Enfin, pour des niveaux de veille relativement intenses, les motoneurones sont directement facilités ce qui permet sans doute des contractions musculaires massives du fait de la facilitation de volées afférentes préalablement infraliminaires. Cet effet peut intéresser aussi bien les fléchisseurs que les extenseurs si ces systèmes sont sollicités. Il est bref, sa durée n'excédant pas 3 à 5 secondes dans les cas extrêmes. Sa place dans le cadre du réveil a été envisagée dans un travail antérieur auquel nous renvoyons (11).

En conclusion, l'activation progressive du système réticulaire semble conditionner l'ordre d'apparition des réactions adaptatives; suivant son intensité la décharge réticulaire réalise d'abord une activation du corticogramme et une inhibition des réflexes d'intérêt local, puis y ajoute une facilitation des actes moteurs en rapport avec la réactivité critique, et enfin facilite des réflexes tels que les réflexes myotatiques dont l'augmentation peut être nécessaire aux réactions d'urgence. L'intensité de la décharge d'un système activateur, mis en jeu de manière non-spécifique et exerçant son action de façon diffuse, entraînerait ainsi la différenciation de certains types d'activité et déterminerait en conséquence les modalités possibles de comportement.

RÉSUMÉ

Il a été établi antérieurement que, chez l'encéphale isolé du chat, une stimulation réticulaire mésencéphalique d'une intensité relativement modérée inhibe les premiers interneurones du réflexe polysynaptique d'ouverture de la gueule (RO), tandis qu'une stimulation réticulaire plus intense facilite les motoneurones du même arc réflexe; de plus, la facilitation réticulaire des motoneurones des muscles ouvreurs de la gueule coïncide avec celle des motoneurones des muscles fermeurs de la gueule (masséter). Au cours du présent travail, il a été montré que:

1) La stimulation réticulaire libère le réflexe monosynaptique du masséter (RM) de l'inhibition exercée par les afférences des groupes II et III. Cette libération, qui coïncide avec l'inhibition du RO, apparaît pour une stimulation réticulaire d'intensité inférieure à celle qui facilite les motoneurones.

2) Une stimulation réticulaire d'intensité supérieure facilite le RM soumis à l'influence des fibres des groupes II et III. La facilitation du RM est alors comparable à celle obtenue lorsque ce réflexe n'est pas conditionné par le RO. Il en est conclu que la décharge réticulaire libère totalement les voies finales communes de l'influence prédominante exercée par les afférences des groupes II et III au repos.

3) Une stimulation réticulaire d'une intensité supérieure à celle qui inhibe complètement le RO facilite des réflexes segmentaires utilisant, comme le RO, les motoneurones du digastrique, mais qui n'apparaissent pas au repos. Il en est conclu qu'en bloquant les afférences II et III au niveau de leurs premiers relais et en abaissant le seuil des motoneurones la décharge réticulaire réalise un transfert des connexions fonctionnellement actives de la voie finale commune.

4) De même, une stimulation électrique réticulaire ou une stimulation naturelle éveillante (hypercapnie) qui inhibe complètement le RO, facilite puissamment les réponses du digastrique à la stimulation du cortex moteur.

5) La facilitation des réponses cortico-motrices est obtenue pour une stimulation réticulaire plus intense que celle qui inhibe complètement le RO mais moins intense que celle qui facilite les motoneurones. Il en est conclu que les différents relais moteurs

segmentaires et supra-segmentaires possèdent une sensibilité distincte à la décharge réticulaire et que le niveau de l'activité réticulaire détermine le type de l'activité motrice.

BIBLIOGRAPHIE

1. BONVALLET, M. et HUGELIN, A. Influence de la formation réticulaire et du cortex cérébral sur l'excitabilité motrice au cours de l'hypoxie. *EEG clin. Neurophysiol.*, 13: 270-284, 1961.
2. BREMER, F. Physiologie de la mastication chez le chat et le lapin. Réflexes de mastication, réponses masticatrices corticales et centre cortical du goût. *Arch. int. Physiol.*, 21: 308-352, 1923.
3. CARDOT, H. et LAUGIER, H. Contribution à l'étude de l'excitabilité réflexe: le réflexe linguo-maxillaire. Les caractéristiques de l'excitabilité des éléments de l'arc réflexe. *Arch. int. Physiol.*, 21: 295-307, 1923.
4. COOPER, S., DENNY-BROWN, D. and SHERRINGTON, C. S. Reflex fractionation of a muscle. *Proc. Roy. Soc. B*, 100: 448-462, 1926.
5. CREED, R. S., DENNY-BROWN, D., ECCLES, J. C., LIDDELL, E. G. T. and SHERRINGTON, C. S. *Reflex activity of the spinal cord*. Oxford University Press, pp. 183, 1932.
6. GRANIT, R., HENATSCH, H. D. and STEG, G. Tonic and phasic ventral horn cells differentiated by post-tetanic potentiation in cat extensors. *Acta physiol. scand.*, 35: 93-108, 1955.
7. GRÜNBAUM, A. S. F. and SHERRINGTON, C. S. Observations on the physiology of the cerebral cortex of some of the higher apes. *Proc. roy. Soc. B*, 69: 206-209, 1911.
8. HUGELIN, A. Système réticulaire activateur et coordinations motrices. *C. R. Soc. Biol.; Paris*, 154: 24-29, 1960.
9. HUGELIN, A. et BONVALLET, M. Tonus cortical et contrôle de la facilitation motrice d'origine réticulaire. *J. Physiologie*, 49: 1171-1200, 1957.
10. HUGELIN, A. et BONVALLET, M. Etude expérimentale des interrelations réticulo-corticales. Proposition d'une théorie de l'asservissement réticulaire à un système diffus cortical. *J. Physiologie*, 49: 1201-1223, 1957.
11. HUGELIN, A. et BONVALLET, M. Effets moteurs et corticaux d'origine réticulaire au cours des stimulations somesthésiques. Rôle des interactions cortico-réticulaires dans le déterminisme du réveil. *J. Physiologie*, 50: 951-977, 1958.
12. HUGELIN, A., BONVALLET, M. et DELL, P. Activation réticulaire et corticale d'origine chémoceptive au cours de l'hypoxie. *EEG clin. Neurophysiol.*, 11: 325-340, 1959.
13. HUGELIN, A. et DUMONT, S. Intégrations motrices et vigilance chez l'encéphale isolé. I. Inhibition réticulaire du réflexe d'ouverture de la gueule. *Arch. ital. Biol.*, 99: 219-243, 1961.
14. HUNT, C. C. Relation of function to diameter in afferent fibers of muscle nerves. *J. gen. Physiol.*, 38: 117-130, 1954.
15. KOIZUMI, K., USHIYAMA, J. and BROOKS, C. M. A study of reticular formation action on spinal interneurons and motoneurons. *Jap. J. Physiol.*, 9: 282-303, 1959.
16. LEYTON, A. S. F. and SHERRINGTON, C. S. Observations on the excitable cortex of chimpanzee, orang-utan and gorilla. *Quart. J. exp. Biol.*, 11: 135-222, 1917.
17. McCULLOCH, W. S. and PITTS, W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull. math. Biophys.*, 5: 115-133, 1943.
18. MURPHY, J. and GELLHORN, E. The influence of hypothalamic stimulation on cortically induced movements and on action potentials of the cortex. *J. Neurophysiol.*, 8: 341-364, 1945.

19. NIEMER, W. T. and MAGOUN, H. W. Reticulo-spinal tracts influencing motor activity. *J. comp. Neurol.*, 87: 367-379, 1947.
20. RHINES, R. and MAGOUN, H. W. Brain stem facilitation of cortical motor response. *J. Neurophysiol.*, 9: 219-229, 1947.
21. SHERRINGTON, C. S. Correlation of reflexes and the principle of the common path. *Brit. Ass. Rep.*, 728-741, 1904.
22. SHERRINGTON, C. S. *The integrative action of the nervous system*. 2nd ed., Cambridge University Press, pp. 433, 1952.
23. SPRAGUE, J. M., SCHREINER, L. H., LINDSLEY, D. B. and MAGOUN, H. W. Reticulo-spinal influences on stretch reflexes. *J. Neurophysiol.*, 11: 501-508, 1948.

RESEARCHES ON THE NERVOUS MECHANISMS UNDERLYING DEEP SLEEP IN THE CAT¹

G. F. ROSSI, E. FAVALE, T. HARA², A. GIUSSANI and G. SACCO

*Clinica Neurochirurgica e Clinica delle Malattie Nervose e Mentali,
Università di Genova, Italia*

INTRODUCTION

Electroencephalography is generally regarded as one of the simplest but most accurate techniques for the valuation of the depth of sleep in physiological conditions, both in humans and in the subprimate mammals. Several studies on the correlations between behavioral and EEG patterns of spontaneous sleep in intact animals (chiefly cats) (14, 49, 10, 22) led to the well known statements that: *a*) the less deep the sleep, the faster is the frequency and the lower is the amplitude of the electrocortical potentials (EEG "desynchronization"), and *b*) the deeper the sleep the slower the frequency and the higher the amplitude of the recorded EEG activity (EEG "synchronization"). This view was largely supported by several experimental researches on the EEG and behavioral effects of stimulation and lesions of the ascending reticular system (see 51 for references).

It was in 1958 that Dement (12) made the important observation that EEG patterns previously thought to be peculiar of the wakeful state, *i. e.*, low voltage fast rhythms, may be recorded even

¹ This research has been sponsored in part by the Air Research Division of the Air Force and Development Command, United States Air Force, through its European Office, under Contract No. AF 61(052)-461. Preliminary notes have been published in *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.* (18, 19, 16).

² Department of Neuropsychiatry, Keio University, School of Medicine, Tokyo. Fellowship grant of the Italian Government.

during physiological sleep. Later experiments by Jouvet, Michel and Courjon (32, 33) brought to the surprising conclusion that, in the cat at least, low voltage fast activity actually characterizes the deepest stage of sleep. The same conclusion was reached almost simultaneously by Hubel (23) and Huttenlocher (25). The discovery of Jouvet *et al.* was based on the important observation that the electrical activity recorded from the posterior neck muscles gradually decreases with the progress of sleep; it is already small in amplitude during slow wave sleep, but disappears completely only when the EEG is desynchronized. At this stage, the threshold of behavioral arousal reaches its maximum, being at least twice higher with respect to the values found during the stage of sleep with synchronized EEG and low amplitude EMG activity. These findings received immediate and full confirmation in the experiments subsequently carried out by us (20) and by other authors (7).

Sleep has been attributed *a*) to functional depression of an activating system, and *b*) to the activity of sleep-inducing structures. As we have recently stated elsewhere (17), while our knowledge of the activating mechanisms and of their anatomical substrate seems to be already satisfactory (see 51 for references), the mode of action, the structural identification, and, according to some authors, the very existence of sleep-inducing structures is still a subject of discussion. As a matter of fact, the view that an active, sleep-inducing influence is involved in the genesis of sleep has not received the consideration it deserves. As it is well known, this view finds its experimental roots in the classical work of Hess who was able to induce sleep in cats by electrical stimulation of the thalamus (21). It was only in the last three or four years, however, that further evidence favouring the hypothesis of a sleep-inducing influence stemmed from the results of new experimental researches. The importance attributed by Hess to the thalamic structures in the sleep-inducing processes was on the whole confirmed (24, 37, 1, 2, 38), but both behavioral (8, 9, 48, 46, 17), and electrophysiological (9, 3, 27, 45, 42, 55, 34, 17, 35) evidence would indicate that sleep-inducing structures are located also in the brain stem, its caudalmost part being actually endowed with a fairly strong tonic synchronizing influence on the EEG (5, 6, 36, 11).

The desire to contribute further to the understanding of the nervous mechanisms underlying sleep and wakefulness has prompted us to undertake the present research.

METHODS

The experiments were performed on thirty unanesthetized intact adult cats carrying chronically implanted electrodes.

The electrodes used for EEG recording and for subcortical stimulation, the technique of their implanting and their connection with the recording and stimulating instruments, as well as the technique of their histological localization have already been described (17). Two thin still wires passing through the muscular masses and connected with the EEG machine were used for recording the electrical activity of the posterior neck muscles. During the experiments the animals were placed in a sound-proof cage where they had almost complete freedom of movement. The experimenter could look at the cat through a small window.

In some animals, a thin cannula of plastic material was permanently inserted into one jugular vein. Blood clotting within the cannula was avoided by filling it with heparin solution. The cannula was long enough to come out from the cage, thus permitting the intravenous injection of any drug without disturbing the animal.

Direct excitation of the brain stem reticular formation as well as exteroceptive and acoustic stimuli were employed to arouse the animal. Square pulses of variable duration, frequency and intensity, were used for stimulating through bipolar electrodes the reticular formation of midbrain, pons and medulla oblongata. Electrical stimulation of peripheral sensory nerve fibers was obtained with bipolar electrodes implanted in the subcutaneous tissue of one anterior leg. Acoustic stimuli were provided by a loudspeaker driven by a square wave generator.

RESULTS

I. Criteria followed for the valuation of the depth of sleep and of arousal from sleep. — Out of the number of criteria which may be considered in an attempt to describe the different stages of sleep and the phenomenon of arousal, we have followed those based on: *a*) direct observation of the animal's behavior; *b*) recording of the EEG activity; *c*) recording of EMG from the posterior neck muscles, according to the suggestions of Jouvet, Michel and Courjon (32, 33). There is nothing new in the description that follows (14, 49, 10, 22, 12, 32, 33, 23, 20). It will merely serve as an introduction to the original part of the work.

During the *onset of sleep* the cat lies in the typical attitude familiar to everybody; the eyelids are half closed and the pupils narrow. Groups of 5-12/sec waves begin to appear on a desynchronized EEG background. Well sustained activity is present in the EMG. Very weak sensory or reticular stimuli are effective in producing immediate arousal.

The stage of *light sleep* is basically characterized by the appearance of bursts of high voltage 8-15/sec waves (spindles) on the EEG.

No new behavioral and EMG signs may be recognized. Arousal is still quickly obtained by weak stimuli.

This stage gradually pass into the next one, which might be defined as *intermediate sleep*. Now the cat has its eyelids completely closed, and its respiratory movements are regular and slow. Slow waves at 2-4/sec, intermingled with spindles, dominate the EEG. The EMG activity is decreased. The threshold for arousal elicited by sensory or reticular stimulation is slightly larger.

Finally, *deep sleep* follows. The attitude of the cat is unchanged, but a quite peculiar twitching of the muscles of orbits and face is frequently observed. The EEG is completely desynchronized and the EMG completely flat. This stage has been called "activated sleep" by Dement (12), "phase paradoxale du sommeil" by Jouvet, Michel and Courjon (32, 33), and "deep sleep" by Hubel (23). The threshold for sensory or reticular arousal is increased to values at least twice those observed during the preceding sleep stage.

The *arousal from sleep* is usually easily recognized by striking EEG and behavioral changes. However the stage of deep sleep is characterized by EEG rhythms basically similar to those occurring during wakefulness. Therefore, the well known EEG arousal reaction can be observed only when one starts from light or intermediate sleep. For these reasons only behavioral and EMG signs were used in all our experiments, in order to compare the threshold of arousal from the different stages of sleep. Arousal was considered to occur when the animal opened its eyes (which, according to our experience, is the first and sometime the only visible sign of behavioral arousal or orienting reaction), and the amplitude of the electrical activity recorded from the neck muscles increased, or reappeared if the cat was in the deep stage of sleep.

2. Effects of the stimulation of EEG synchronizing systems during deep sleep. — It is well known that low frequency (6 to 12/sec) stimulation of the midline nuclei of the thalamus gives rise to slow electrocortical waves, progressively increasing in amplitude, usually referred to as "recruiting" responses (39, 13). Likewise, low frequency stimulation of reticular structures of the brain stem is followed by the appearance of widespread EEG synchronization, which however differs in several respects from that induced by thalamic stimulation (9, 17, 35). Both types of synchronizing effects may be induced in the intact unanesthetized animal (24, 15, 9, 17).

However, to obtain clear effects, the stimulation has to be performed on favourable conditions, *i. e.*, when the animal is relaxed or at the onset of sleep (17). As stated elsewhere (see 17), it is possible that these effects are due to the excitation of thalamic and brain stem systems whose activity is at least in part responsible for the appearance of the EEG synchronization of the first stage of sleep. We

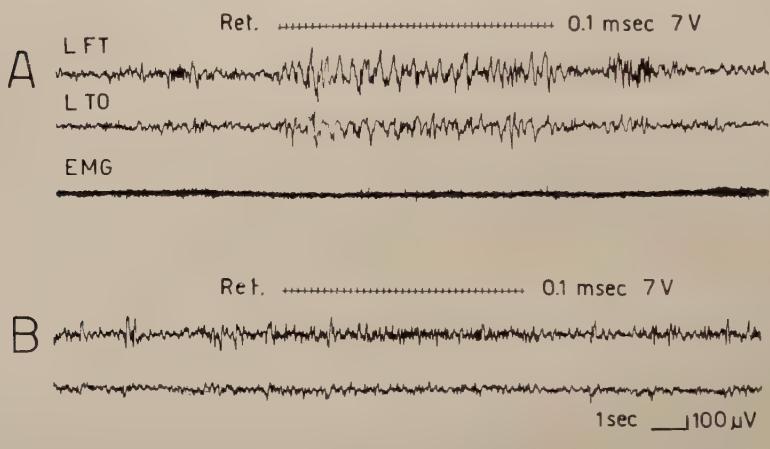


Fig. 1. — *EEG effects of low rate electrical stimulation of the reticular formation during light and deep sleep.*

Stimulation of the mesencephalic reticular formation (Ret.) with 0.1 msec, 7 V, 6/sec pulses. Bipolar records from: left fronto-temporal (LFT), left temporo-occipital (LTO) and posterior neck muscles (EMG). *A*: the reticular stimulation during light sleep produces generalized EEG synchronization. *B*: the same stimulations is ineffective during deep sleep.

wanted therefore to examine the effect of these EEG synchronizing subcortical stimulations during deep sleep, *i. e.*, when spontaneous synchronization had completely disappeared.

As shown in Figs. 1, 2 and 4, typical EEG synchronizing responses were easily elicited during the going-to-sleep state by both reticular (Fig. 1*A*) and thalamic (Figs. 2*A* and 4*A*) stimulation. Once the threshold of the stimulation was established, we awaited until the appearance of the deep sleep. During this state the same reticular (Fig. 1*B*) and thalamic (Figs. 2*B* and 4*B*) stimulations were completely ineffective and no EEG synchronization could be obtained.

The disappearance of the synchronizing responses during deep sleep might be explained in two ways: i) by a decrease in the excitability of the synchronizing structures of the thalamus and of the reticular formation, or ii) by the inability of the cortical neurones to respond as usual to the incoming synchronizing volleys which,

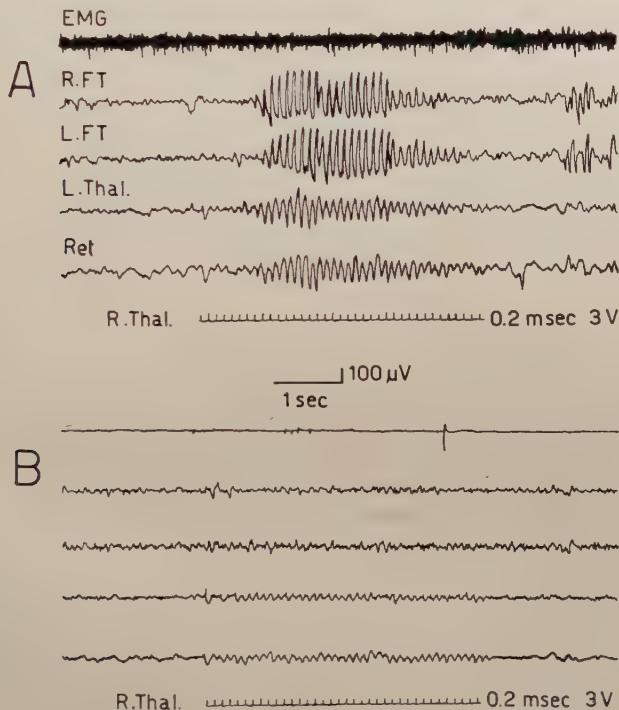


Fig. 2. — Cortical and subcortical effects of low rate electrical stimulation of midline thalamic nuclei during light and deep sleep.

Stimulation of the right thalamic nucleus centralis lateralis (R. Thal.) with 0.2 msec, 3 V, 9/sec pulses. Bipolar records from: posterior neck muscles (EMG); right fronto-temporal (R.FT); left thalamic nucleus centralis lateralis (L.Thal.); mesencephalic reticular formation (Ret.).

A: generalized synchronization (recruiting response) is induced during light sleep. *B*: no effect during deep sleep.

however, would still arise from the thalamus and reticular formation. It is well known that thalamically induced recruiting activity may be recorded from central nervous structures other than the cerebral cortex, as for instance from the intralaminar thalamic nuclei of the opposite side (41) and from the reticular formation of the brain stem (53). This subcortical recruitment is present even after decor-

tication (56, 53). We thought, therefore, that a study of the recruiting responses in the subcortical structures during deep sleep might give an indication of which of the two above mentioned possibilities might better explain our findings. As illustrated in Fig. 2, low frequency stimulation of the nucleus centralis lateralis of the thalamus produces at the onset of sleep clear-cut recruiting responses in the cerebral cortex as well as in the contralateral homonimous thalamic nucleus and in the midbrain reticular formation (Fig. 2 A). The same thalamic stimulation fails to produce any synchronizing effect both in the cortex and in the subcortical structures when is applied during deep sleep (Fig. 2 B).

These results seem to indicate that during deep sleep there is a functional depression of the EEG synchronizing systems of the medial thalamus and of the brain stem reticular formation.

3. *EEG and behavioral changes following intravenous injection of barbiturate during deep sleep.* — The first step of the experiment was to establish the thresholds of the arousal elicited, both by a direct reticular excitation and by sensory stimulation, during intermediate sleep (Fig. 3 A) and during deep sleep (Fig. 3 B). Once the cat was in the state of deep sleep, a short acting barbiturate (Thiopental sodium) was injected intravenously in doses not below 5 mg/kg (Fig. 3 C). A few seconds after the beginning of the injection a well evident EEG synchronization developed and lasted several minutes. No electromyographic and behavioral signs of arousal appeared. On the contrary, the reticular or sensory stimulations which were previously able to arise the animal from the state of deep sleep (Fig. 3 B), were quite ineffective when applied after the appearance of the EEG synchronization induced by the barbiturate (Fig. 3 D). Only by increasing considerably the intensity of stimulation, and provided the barbiturate dose had been kept below 10 mg/kg, were signs of arousal obtained once more (Fig. 3 D).

While the cat was in a drowsy state the threshold of the low frequency thalamic stimulation producing a well evident EEG recruiting effect was established (Fig. 4 A). The same thalamic stimulation was then applied during deep sleep; as stated in the previous pages, it then turned out to be completely ineffective (Fig. 4 B). While the cat was still deeply asleep, Thiopental was injected. A few seconds after the appearance of the EEG synchronization, when the animal was obviously under the influence of the

barbital anaesthesia (as shown by the inability of a threshold stimulation to produce arousal), low frequency thalamic stimulation was performed. A typical recruiting response came then to the light

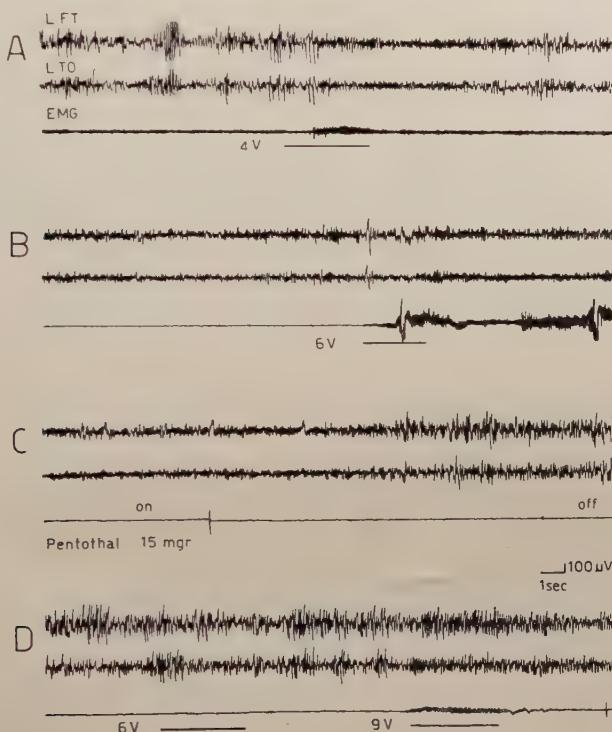


Fig. 3. — Effects of an intravenous injection of Thiopental Sodium performed during deep sleep.

Bipolar records from: left fronto-temporal (L.FT); left temporo-occipital (L.TO); and from posterior neck muscles (EMG). Electrical stimulation of subcutaneous sensory nerve fibers of the left foreleg (1 msec, 100/sec) marked by a black line under the EMG record. The EMG response was taken as a test of arousal.

A: threshold of arousal during light sleep: 4 V. *B*: the threshold of arousal increases to 6 V during deep sleep. *C*: 15 mgr (5 mg/kg) of Thiopental are injected intravenously while the cat is deeply asleep: the EEG synchronization appears after a few seconds. *D*: (continuation of *C*) full development of the EEG synchronization; threshold of arousal is now increased to 9 V.

(Fig. 4 C), in sharp contrast with its absence during the deep stage of sleep. Since the injection of the barbiturate during deep sleep probably produces a further depression of the central nervous system (as suggested by the marked raise of the threshold for sensory or

reticular arousal), the reappearance of both EEG synchronization and thalamic recruitment might be explained by assuming that the EEG synchronizing systems are released from some blocking influences. In other words, *these results would seem to indicate that the functional depression of the EEG synchronizing systems observed*

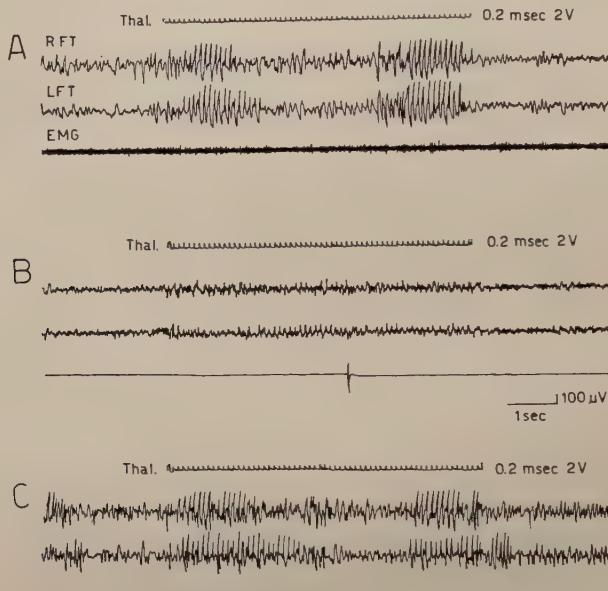


Fig. 4. — *Effects of low rate electrical stimulation of midline thalamic nuclei during light sleep, deep sleep and barbiturate anaesthesia.*

Stimulation of the thalamic nucleus centralis medialis (Thal.) with 0,2 msec, 2 V, 10/sec rectangular pulses. Bipolar records from: right fronto-temporal (RFT); left fronto-temporal (LFT); posterior neck muscles (EMG).

A: generalized EEG synchronization (recruiting response) is induced during light sleep. *B:* no effect of the same stimulation during deep sleep. *C:* the effect is again produced following an injectio of Thiopental Sodium (7 mg/kg).

during deep sleep is due to their active inhibition or to the action of an ascending influence which antagonizes and eventually overwhelms them.

4. *Induction of deep sleep by stimulation of the reticular formation,* — According to the results of Japanese authors (4, 44), the electrical stimulation of the midbrain reticular formation and of the central

grey matter, in intact unanesthetized cats, may be followed by muscular hypotonia and by decrease of the level of consciousness ("coma" or "semicoma" in the therminology of the authors). Similar results have been quite recently obtained by Jouvet and Michel (30, 31, 28), who made the important observation that the reticular stimulation may produce EEG and EMG manifestations of deep sleep if it is performed during the stage of sleep with EEG slow waves. EMG signs of deep sleep were obtained by the stimulation of the caudal brain stem reticular formation even in the *cerveau isolé* animal (4, 30, 31, 28).

Induction of behavioral and EEG manifestations of sleep by reticular stimulation was observed also by us in a previous research (17), although only light or intermediate sleep was then produced. At that time we noticed that two fundamental conditions had to be satisfied for the production of sleep, one related to the physical parameters of the reticular stimulation, the other depending upon the general state of the animal at the moment of the stimulation. As a matter of fact, slow wave sleep was produced only *a*) by applying electrical pulses at a rate more or less corresponding to the frequency of the high voltage slow waves of the spindle bursts and *b*) on a background of relaxed wakefulness or drowsiness. On the basis of these observations we wanted to check in our chronic animals whether an appropriate stimulation of the reticular formation could induce deep sleep when applied during the preceding state of intermediate sleep.

Figs. 5 and 6 illustrate two typical experiments. The first part of the experiment was devoted to the study of the details of the EEG and EMG patterns accompanying the transition between the intermediate and the deep stage of sleep (Figs. 5 A, 6 A and B). The second step was to find the threshold of the stimulation of the reticular formation capable of arousing the animal from light sleep (Figs. 5 B and 6 C). The same threshold stimulus was then applied when the intermediate sleep state reappeared. As could be expected on the account of the increased depth of sleep, no arousing effect was observed. Furthermore, it soon became evident that if the stimulation was performed during the terminal part of the phase of intermediate sleep (*i. e.*, during that stage which, on the basis of the EEG and EMG analysis made in the first part of the experiment, was known to precede immediately deep sleep) EEG and EMG patterns quite similar to those observed during deep sleep were

precipitated (Figs. 5 C, 6 D and E). Once induced, these patterns could persist for a long time (up to 10 min). The marked increase of the threshold of the reticular stimulation capable of arousing the animal (Fig. 5 D) actually proved that true deep sleep was induced.

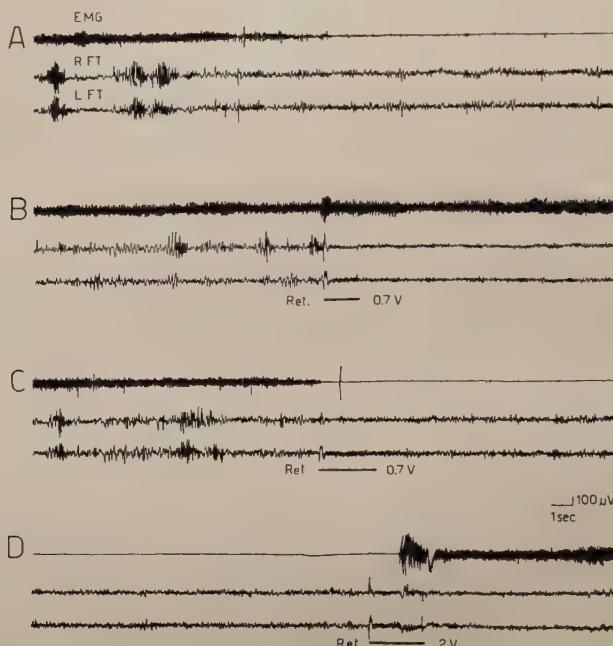


Fig. 5. — Opposite effects of high rate electrical stimulation of the reticular formation performed during different stages of natural sleep.

Stimulation of the mesencephalic reticular formation (Ret.) with 0,5 msec, 150/sec rectangular pulses. In this and in the following figure bipolar records from: posterior neck muscles (EMG); right fronto-temporal (RFT); left fronto-temporal (LFT).

A: spontaneous transition from the stage of intermediate sleep to the stage of deep sleep with electromyographic silence and desynchronization of the EEG. *B*: the threshold stimulation (0,7 V) of the reticular formation during light sleep produces arousal. *C*: the same reticular stimulation, performed during intermediate sleep, precipitates the appearance of EEG and EMG patterns of deep sleep. *D*: (continuation of *C*) much stronger intensity of reticular stimulation is required to arouse the animal from the induced deep sleep.

This was further supported by the very close similarity of the morphological and temporal details of the EEG and EMG patterns characterizing the onset of both spontaneous and induced deep sleep (Fig. 5: compare *A* with *C*; Fig. 6: compare *A* and *B'* with *D* and *E*).

Results like these were constantly obtained in all our cats by stimulating reticular sites located in the medulla oblongata, pons and mesencephalon.

These results might be explained by the hypothesis that the central stimulation which is followed by the appearance of deep sleep activates a mechanism having a blocking influence on the EEG synchronizing

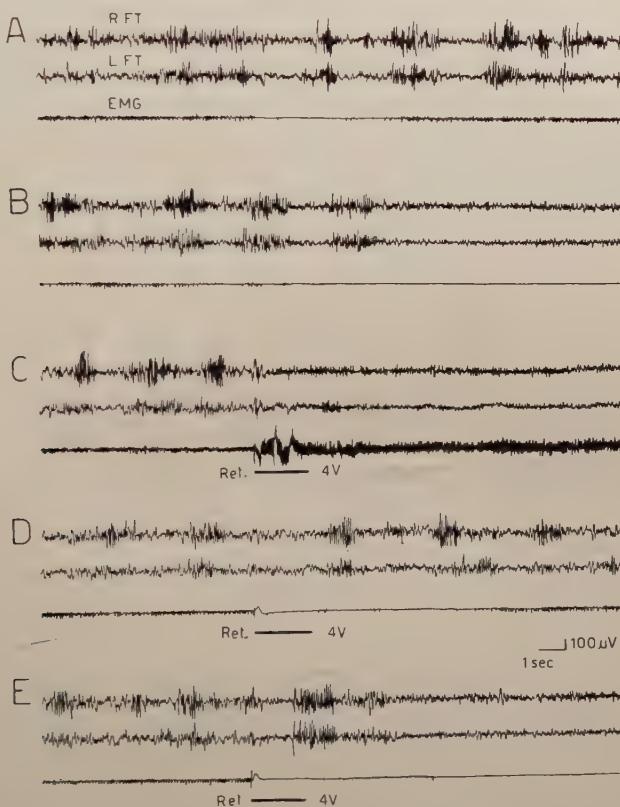


Fig. 6. — Similarity of EEG and EMG patterns at the onset of spontaneous and induced episodes of deep sleep.

Stimulation of the rostromedial reticular formation (Ret.) with rectangular pulses (0.5 msec, 200/sec, 4 V).

A and B (continuous records): spontaneous onset of deep sleep. The first signs of deep sleep appear in A (EMG silence without abolition of EEG slow waves), but only in B the deep sleep episode, heralded by EMG silence, is fully developed. C: arousal from light sleep elicited by threshold reticular stimulation. D and E (continuous records): the same reticular stimulation, now performed during intermediate sleep, produces EMG silence without EEG desynchronization when applied for the first time; the second time a lasting EMG silence is followed after 4-5 sec by EEG desynchronization.

systems and a powerful sleep-inducing capacity. The hypothesis at the end of paragraph 2 and 3 of these results would therefore be supported by the present findings.

DISCUSSION

As it was said in the introduction, the present work was inspired by the recent discovery that the deepest stage of physiological sleep in the cat manifests itself with EEG patterns quite similar to those occurring during wakefulness (32, 33, 23, 25). We thought that if some light would be made on the mode of origin of this apparently paradoxical electrocortical activity, perhaps something could be learnt about the nervous mechanisms underlying sleep itself.

We think it useful to start the present discussion by summarizing briefly the objective data obtained in our experiments and by trying to find out their possible implications. After that, we shall try to correlate our results with the conclusions of previous authors. Finally, an attempt will be made to give a comprehensive picture of the possible mechanisms underlying sleep.

1. *Attempt at an interpretation of the present findings.* — Let us summarize our results and their direct implications:

a) The low rate electrical stimulation of thalamic and brain stem synchronizing structures, performed during deep sleep, fails to produce any effect on both cortical and subcortical electrical activities. These results suggest that the sudden disappearance of EEG synchronization at the onset of the episode of deep sleep is due to functional depression of the EEG synchronizing mechanisms.

b) The intravenous injection of a barbiturate during deep sleep produces a further increase of the threshold of sensory and reticular arousal, while the EMG of the posterior neck muscles remains silent. However, EEG synchronization and thalamically induced recruitment reappear, thus bringing the preparation, *in this respect*, to conditions similar to those occurring during light stages of sleep. The first implication of this seemingly paradoxical findings is that the functional depression of the EEG synchronizing systems occurring during deep sleep is not simply an aspect of a generalized slacking of all kind of cerebral activities. Were all cerebral functions depressed during deep sleep, the injection of the barbiturate would increase, or at least stabilize this depression. The

most likely explanation of our findings is that the depression of the EEG synchronizing structures of the thalamus occurring during deep sleep is due to an active inhibitory influence which sets it at the beginning of the episode of deep sleep. This mechanism would be blocked by the barbiturate, and the synchronizing thalamic system — which, as it is well known, is very resistant to this drug — would be released from its restraining influence. An alternative explanation would be that the EEG synchronizing systems are directly excited by the barbiturate. It is generally known that some central nervous structures are less sensitive than others to this drug, and this would actually account for the fact that the inhibitory mechanism is depressed before the synchronizing one. Such an excitation, however, is unlikely to occur for the surgical doses of the drug, which were used on our experiments. Further increase of these doses would actually be so depressant as to wipe out most of the electrocortical potentials. Furthermore, the studies carried out by Schlag (52) by recording with microelectrodes the activity of neurones belonging to different encephalic structures did not reveal signs of excitation under the action of a narcotic dose of barbiturate.

c) The high rate stimulation of the reticular formation may induce deep sleep when it is performed during the state of intermediate sleep (see also 4, 44, 30, 31, 28). The same reticular stimulation, however, clearly arouses the cat when performed during the stage of light sleep (see also 17). There is little doubt, in our opinion, that this arousal is due to the direct or indirect excitatory effect produced by the stimulating current upon neurones belonging to arousing systems. It is likely, therefore, that also the effect observed when the reticular stimulation is carried out during the intermediate sleep is due to the excitatory influence of the electric current. Since this effect is that of precipitating deep sleep, the excitatory influence has to be exerted, directly or indirectly, on neurones obviously different from the previous ones, *i.e.*, on neurones having sleep-inducing function. It follows that these findings support the hypothesis made above that the disappearance of EEG synchronization during deep sleep is due to the active influence of some blocking or inhibitory mechanisms. Furthermore, these findings indicate that deep sleep itself is actively induced by hypnogenic mechanisms.

An alternative hypothesis could be that the induction of deep sleep by reticular stimulation is due to synaptic fatigue or to tran-

sient damage produced by current flow within the arousing systems. Such an hypothesis, however, seems to be disproved by the following findings: i) when applied during light sleep the same electrical stimulation produces arousal (Figs. 5 B and 6 C); ii) if the intensity of stimulation is increased arousal is produced even during spontaneous or induced deep sleep (Fig. 5 D); iii) the induction of deep sleep may immediately follow the beginning of the reticular stimulation (Figs. 5 C, 6 D and E).

Summing up, the hypothesis may be advanced that the disappearance of EEG synchronization during deep sleep is due to an inhibitory influence on the EEG synchronizing systems. This inhibitory influence is perhaps responsible also for the behavioral signs of deep sleep.

2. An attempt to integrate the present findings with those obtained in other investigations. — A very remarkable study of the deepest stage of sleep has been carried out by Jouvet and his coworkers. These authors examined the effect of sections of the brain stem at different levels on central (EEG) and on peripheral (ocular movements, facial muscular twitching, EMG of the posterior neck muscles) manifestations of deep sleep. Both spontaneous episodes and those induced by reticular stimulation were considered. Their findings may be summarized as follows.

a) The chronic ablation of the whole cerebellum does not prevent the appearance of the EEG and EMG aspects of the deep sleep (30, 28). The cerebellum, therefore, is not essential for the disappearance of the EEG synchronization or for the relaxation of the postural muscles.

b) The chronic transection of the brain stem at mesencephalic level is followed by the appearance of persistent EEG synchronized patterns (the well known *cerveau isolé* preparation). The EEG signs of deep sleep are therefore absent rostrally to the transection. However other manifestations of deep sleep take place in, or may be produced from parts of the brain lying caudally to the transection, as revealed: i) by the periodic appearance of slow waves in the pontobulbar reticular formation (a sign which, according to Jouvet and coworkers, is considered peculiar of the deep sleep, 29, 28); ii) by the simultaneous appearance of periods of complete EMG silence (29, 28); iii) by the possibility of inducing complete muscular atonia by electrical stimulation of the posterior midbrain or of the pontine reticular formation (30, 31, 28), *i. e.*, by regions belonging to the

facilitating reticular structures of Magoun and Rhines (50). Peripheral signs of deep sleep are present even following a transection of the brain stem at rostro-pontine level, *i.e.* the most caudal transection which, is still followed by persistent EEG synchronization (6). If it is accepted that slow electrical activity within the ponto-bulbar reticular formation and atonia of the posterior neck muscles are sufficient to indicate the presence of deep sleep, it has to be admitted that the mechanism responsible for deep sleep itself is placed in the caudal part of the brain stem, *i.e.*, in the posterior pontine region or in the medulla oblongata.

c) When the chronic transection of the brain stem is carried out at the middle of the pons, just in front of the trigeminal roots (midpontine pretrigeminal preparation of Batini, Moruzzi, Palestini, Rossi and Zanchetti, 6) the peripheral manifestations of deep sleep are not observed (28). It has been demonstrated that this preparation is characterized by persistent or dominant EEG desynchronization (6). Batini *et al.* considered these EEG patterns as a sign of persistent wakefulness. Their view was supported by several collateral observations (6, 5) but chiefly by the fact that ocular movements and pupillary changes (*i.e.* the only behavioral signs reflecting the functional state of the brain structures in front of the transection) strongly suggested a condition of wakefulness. This has been confirmed by Jouvet, Dechaume and Michel (28), who however point out that there are also long periods during which the ocular behavior of the midpontine pretrigeminal cat reminds that observed during deep sleep (twitching of the ocular muscles and absence of alert behavior). We think, however, that further experiments should be carried out to solve this particular problem. At any rate, even if some uncertainty remains about the functional events taking place in the parts of the brain lying rostrally to the transection, the findings of Jouvet and coworkers are sufficient to show that the mechanisms responsible for the peripheral signs of deep sleep are located in front of the midpontine transection.

The findings and conclusions reached by the French authors lend strong support to the hypothesis that the activity of a sleep-inducing system is responsible for the deepest stage of sleep. Suppression of this activity by appropriate brain stem transection prevents the appearance of the central and/or peripheral manifestations of deep sleep. Furthermore, the findings of Jouvet and coworkers provide good evidence favouring a brain stem location

of the mechanisms responsible for these manifestations. More particularly, the most important part of the structural substrate of the sleep-inducing mechanisms seems to belong to the pons, and especially to the pontine region limited rostrally by a transverse plane passing just in front of the trigeminal motor nuclei (the rostro-pontine level of Batini, Moruzzi, Palestini, Rossi and Zanchetti, 6), and caudally by a plane more or less corresponding to the entrance in the pons of the trigeminal roots.

Another very interesting group of findings has been quite recently obtained by Huttenlocher (26) who recorded with micro-electrodes the activity of single neurones of the mesencephalic reticular formation and of the lower layers of superior colliculus in chronic intact cats. Unit activity was analysed during quiet waking, light and intermediate sleep with EEG slow waves, deep sleep with low voltage fast EEG activity and strong arousal. It was found that the activity of many midbrain neurones was higher during sleep than during wakefulness, in confirmation of previous results obtained by Strumwasser (54) in the ground squirrel. Furthermore, the rate of discharge of most of the recorded units reached its maximum during the deepest stage of sleep. According to Huttenlocher, these findings indicate that "during this stage of sleep there is an increase in the excitability of many brain stem units".

We have in these microelectrode findings, therefore, a new brilliant support to the hypothesis that the stage of deep sleep is not merely a result of a general functional depression of the whole central nervous system. The hypothesis might be made that the increased unit activity observed during deep sleep was recorded by neurones belonging to or excited by those systems — whose existence has been postulated in the previous pages — which are responsible for the active inhibition of EEG synchronizing structures and possibly of the depth of sleep.

Summing up, several lines of evidence suggest that the inhibiting structures are mainly, though by no means exclusively, located in the caudal brain stem.

3. Conclusive hypothesis on the nervous mechanisms underlying sleep. — The data obtained in the present work, together with those previously reported by other investigators, lead to the conclusion that an active inhibitory mechanism intervenes to increase, in purely physiological conditions, the depth of sleep. Good evidence is available to indicate that the most important part of these structures

is located in the caudal regions of the brain stem. Neurones of the reticular formation seem to belong to these inhibiting structures.

An hypothesis on the nervous mechanisms underlying sleep would postulate, therefore, the existence of two reciprocally antagonistic systems. Sleep might result i) from a primary slackening of the tonic discharge of the socalled activating or arousing system, and ii) from an increased activity of inhibitory or sleep-inducing system. Both mechanisms are located mainly, although not exclusively, in the lower brain stem. These conclusions would agree, therefore, with those presented by Moruzzi (40) at the Moscow colloquium on EEG and higher nervous activity. We would also agree with Moruzzi's suggestions that both arousing and sleep inducing systems are influenced by almost all kinds of sensory stimulation. On the other hand, it is likely that certain sensory modalities are more efficient in exciting the one rather than the other of the two antagonizing systems. Actually, some recent findings of Pompeiano and Swett (47) support this hypothesis. For instance, the sleep-inducing structures are probably particularly sensitive to impulses arising from senocardiotid receptors, while the arousing structures are more sensitive to painful stimulations. Moreover, as we have seen above (see p. 283), several data are now available suggesting that both the sleep-inducing and arousing systems may be activated or driven by direct electrical stimulation of brain stem structures (17).

According to Moruzzi (40), the temporal patterns of the afferent impulses would be an important factor in the postsynaptic activation of one or the other of the two opposite systems. This opinion rests on the fact that a sudden stimulus generally produces arousal from sleep and the Pavlovian orienting reaction, while a monotonous repetition of the same stimulus is usually followed by the induction of sleep. However, we want to stress that the importance of the temporal patterns of the stimuli is apparent only for the process of *falling asleep*. This has been shown by us too with regards to the effects of reticular stimulation (17). As a matter of fact, the results reported in paragraph 4 clearly show that sleep-inducing systems can be excited also by reticular stimulations quite similar in frequency and intensity to those capable of exciting the arousing systems. These findings, therefore, suggest that the functional state of the sleep-inducing and arousing systems at the moment of the stimulation is the factor which determines the sign of the response.

Another point to be considered concerns the mechanisms responsible for the *maintenance of sleep*. The hypothesis has been made (40) that sleep, once established, may be maintained without any further support of the sleep inducing systems. Its persistence could be adequately explained by the mechanism of the functional depression of the activating systems. However, we have seen in these previous pages that when the cerebrum is deprived of the influences ascending from the structures belonging to the caudal brain stem, as it happens in the *cerveau isolé* preparation, sleep is always present but EEG episodes of deep sleep never occur. There are no elements against the hypothesis that the maintenance of sleep with the slow EEG activity (intermediate sleep) might be due to the sole elimination of the arousing influence. However, the maintenance of sleep with fast low amplitude EEG rhythms (deep sleep) seems to require the continuous activity of the sleep inducing systems of the caudal brain stem. This view finds further support in the observation that during deep sleep the rate of firing of many brain stem neurones is greatly increased (26).

In the light of these new findings and considerations the hypothesis may be put forward that wakefulness and sleep result from the competition of two antagonizing brain stem systems. A continuous, tonic activity is probably going on in the neurones of both the arousing and sleep inducing structures. Both systems are subjected to the influence of similar sensory and central stimulations: the temporal sequence of the stimuli, the nature of the sensory impulses, and the functional state of the two systems at the moment of the stimulation are all factors influencing the excitation of the one rather than the other of the two systems.

SUMMARY

The present study is devoted to the neural mechanisms underlying the deep sleep episodes characterized by complete postural relaxation and EEG desynchronization. Unanesthetized, free moving cats carrying chronically implanted electrodes for EEG and EMG recording and for electrical stimulation of peripheral and central nervous structures have been used.

i) The EEG, EMG and behavioral criteria followed for the valuation of the depth of sleep are described.

2) Low rate electrical stimulation of the thalamic and reticular EEG synchronizing systems is ineffective during deep sleep.

3) The intravenous injection of Thiopental Sodium during deep sleep yields a further increase of the threshold of reticular and sensory arousal, leaves the EMG silence unaffected but induces EEG synchronization. Low rate electrical stimulation of the thalamic recruiting system becomes once more effective following the injection of barbiturate.

4) High rate electrical stimulation of the brain stem reticular formation, which is followed by arousal when it is performed during light sleep, may lead to central and peripheral episodes of deep sleep if it is performed during the intermediate stage of sleep.

5) On the basis of these results the hypothesis is made that:
a) the EEG desynchronization that characterizes the deep sleep episodes results from the functional depression of the subcortical systems which are responsible for EEG synchronization; b) this depression is due to the influence of an inhibitory mechanism which becomes active at the onset of the episodes of deep sleep; c) this inhibitory mechanism is probably responsible for the appearance of deep sleep itself.

6) The possible relations of these findings with those obtained by other authors, and the general conclusions drawn from them on the mechanisms underlying sleep are discussed.

REFERENCES

1. AKERT, K., KOELLA, W. P. and HESS, R. jr. Sleep produced by electrical stimulation of the thalamus. *Amer. J. Physiol.*, 168: 260-267, 1952.
2. AKIMOTO, H., YAMAGUCHI, N., OKABE, K., NAKAGAWA, T., NAKAMURA, I., ABE, K., TORII, H. and MASAHASHI, K. On the sleep induced through electrical stimulation on dog thalamus. *Folia Psychiat. neurol. jap.*, 10: 117-146, 1956.
3. ARAKI, C., SAKATA, K. and MATSUNAGA, M. Recruiting response-like EEG changes induced with extrathalamic stimulation of cat. *Acta Sch. Med. Univ. Kioto*, 34: 100-122, 1956.
4. ASAI, S. Electronarcosis by direct stimulation of the brain stem. *Arch. jap. Chir.*, 27: 21-40, 1958.
5. BATINI, C., MAGNI, F., PALESTINI, M., ROSSI, G. F. and ZANCHETTI, A. Neural mechanisms underlying the enduring EEG and behavioral activation in the midpontine pretrigeminal cat. *Arch. ital. Biol.*, 97: 13-25, 1959.
6. BATINI, C., MORUZZI, G., PALESTINI, M., ROSSI, G. F. and ZANCHETTI, A. Effects of complete pontine transections on the sleep-wakefulness rhythm: the midpontine pretrigeminal preparation. *Arch. ital. Biol.*, 97: 1-12, 1959.
7. BENOIT, O. et BLOCH, V. Seuil d'exitabilité réticulaire et sommeil profond chez le chat. *J. Physiologie*, 52: 17-18, 1960.

8. BÜRGI, S. und MONNIER, M. Motorische Erscheinungen bei Reizung und Ausschaltung der Substantia reticularis pontis. *Helv. physiol. Acta*, 1: 489-510, 1943.
9. CASPER, H. und WINKEL, K. Die Beeinflussung der Grosshirnrindenrhythmus durch Reizungen im Zwischen- und Mittelhirn bei der Ratte. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 259: 334-356, 1954.
10. CLARK, S. L. and WARD, J. W. Electroencephalogram of different cortical regions of normal and anesthetized cats. *J. Neurophysiol.*, 8: 99-112, 1945.
11. CORDEAU, J. P. and MANCIA, M. Evidence for the existence of an electroencephalographic synchronization mechanism originating in the lower brain stem. *EEG clin. Neurophysiol.*, 11: 551-564, 1959.
12. DEMENT, W. The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. *EEG clin. Neurophysiol.*, 10: 291-296, 1958.
13. DEMPSEY, E. W. and MORISON, R. S. The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Amer. J. Physiol.*, 135: 293-300, 1942.
14. DERBYSHIRE, A. J., REMPEL, B., FORBES, A. and LAMBERT, E. F. The effects of anesthetics on action potentials in the cerebral cortex of the cat. *Amer. J. Physiol.*, 116: 577-596, 1936.
15. EVARTS, E. V. and MAGOUN, H. W. Some characteristics of cortical recruiting responses in unanesthetized cats. *Science*, 125: 1147-1148, 1957.
16. FAVALE, E., GIUSSANI, A. e ROSSI, G. F. Induzione del sonno profondo nel gatto mediante stimolazione elettrica della sostanza reticolare del tronco encefalico. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 35: 265-266, 1961.
17. FAVALE, E., LOEB, C., ROSSI, G. F. and SACCO, G. EEG synchronization and behavioral signs of sleep following low frequency stimulation of the brain stem reticular formation. *Arch. ital. Biol.*, 99: 1-22, 1961.
18. HARA, T., FAVALE, E., ROSSI, G. F. e SACCO, G. Ricerche sull'attività elettrica cerebrale nello stadio più profondo del sonno: depressione dei sistemi talamici e reticolari sincronizzanti. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 36: 1203-1205, 1960.
19. HARA, T., FAVALE, E., ROSSI, G. F. e SACCO, G. Dati a favore dell'esistenza di un meccanismo inibitore desincronizzante l'elettroencefalogramma nello stadio più profondo del sonno. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 36: 1205-1207, 1960.
20. HARA, T., FAVALE, E., ROSSI, G. F. e SACCO, G. Ricerche sull'attività elettrica cerebrale durante il sonno nel gatto. *Riv. Neurol.*, 30: 448-460, 1960.
21. HESS, W. R. *Das Zwischenhirn. Syndrome, Lokalisationen, Funktionen*. Basel, Benno Schwabe und Co., pp. 187, 1949.
22. HESS, R., KOELLA, W. P. and AKERT, K. Cortical and subcortical recording in natural and artificially induced sleep in cats. *EEG clin. Neurophysiol.*, 5: 75-90, 1953.
23. HUBEL, D. M. Electrocorticograms in cats during natural sleep. *Arch. ital. Biol.*, 98: 171-181, 1960.
24. HUNTER, J. and JASPER, H. H. Effects of thalamic stimulation in unanesthetized animals. *EEG clin. Neurophysiol.*, 1: 305-324, 1949.
25. HUTTENLOCHER, P. R. Click responses in mesencephalic reticular formation during natural sleep. *Fed. Proc.*, 19: 289-289, 1960.
26. HUTTENLOCHER, P. R. Evoked and spontaneous activity in single units of medial brain stem during natural sleep and waking. *J. Neurophysiol.*, submitted for publication.
27. INGVAR, D. H. and SÖDERBERG, U. Cortical blood flow related to EEG patterns evoked by stimulation of the brain stem. *Acta physiol. scand.*, 42: 130-143, 1958.
28. JOUVET, M. DECHAUME, J. et MICHEL, F. Étude des mécanismes du sommeil physiologique. *Lyon méd.*, 38: 1-39, 1960.

29. JOUVET, M. et MICHEL, F. Corrélations EEG du sommeil chez le chat décortiqué et mesencéphalique chronique. *C. r. Soc. Biol., Paris*, **153**: 422-425, 1959.
30. JOUVET, M. et MICHEL, F. Nouvelles recherches sur les structures responsables de la « phase paradoxale » du sommeil. *J. Physiologie*, **52**: 130-131, 1960.
31. JOUVET, M. et MICHEL, F. Déclenchement de la « phase paradoxale » du sommeil par stimulation du tronc cérébral chez le chat intact et mésencéphalique chronique. *C. r. Soc. Biol., Paris*, **154**: 636-641, 1960.
32. JOUVET, M., MICHEL, F. et COURJON, J. Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *C. r. Soc. Biol., Paris*, **153**: 1024-1028, 1959.
33. JOUVET, M., MICHEL, E. et COURJON, J. Aspects électroencéphalographiques de deux mécanismes inhibiteurs, télencéphalique et rhomboencéphalique, entrant en jeu au cours du sommeil. *J. Physiologie*, **51**: 490-492, 1959.
34. LYNES, T. E. A cortical recruiting response elicited by low-frequency stimulation of the mesencephalic reticular formation. *Fed. Proc.*, **19**: 293-293, 1960.
35. MAGNES, J., MORUZZI, G. and POMPEIANO, O. Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. *Arch. ital. Biol.*, **99**: 33-67, 1961.
36. MAGNI, F., MORUZZI, G., ROSSI, G. F. and ZANCHETTI, A. EEG arousal following inactivation of the lower brain stem by selective injection of barbiturate into the vertebral circulation. *Arch. ital. Biol.*, **97**: 33-46, 1959.
37. MONNIER, M. Action de la stimulation électrique du centre somnogène sur l'électrocorticogramme chez le chat. *Rev. neurol.*, **83**: 561-563, 1950.
38. MONNIER, M. and TISSOT, R. Correlated effects in behavior and electrical brain activity evoked by stimulation of the reticular system, thalamus and rhinencephalon in the conscious animal. Pp. 105-120: In *Neurological basis of behavior*. A Ciba Foundation symposium., London, Churchill J. a. A. Ltd., pp. XII-400, 1958.
39. MORISON, R. S. and DEMPSEY, E. W. A study of thalamo-cortical relations. *Amer. J. Physiol.*, **135**: 281-292, 1942.
40. MORUZZI, G. Synchronizing influences of the brain stem and the inhibitory mechanisms underlying the production of sleep by sensory stimulation. *EEG clin. Neurophysiol.*, Suppl. **13**: 231-253, 1960.
41. MORUZZI, G. and MAGOUN, H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *EEG clin. Neurophysiol.*, **1**: 455-473, 1949.
42. NAKAMURA, T. Electrophysiological connections between mesencephalic central grey matter and cerebral cortex. *Arch. jap. Chir.*, **28**: 325-344, 1959.
43. NAUTA, W. J. R. Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. *Brain*, **81**: 319-340, 1958.
44. ODA, T. Possibility of induction of coma without accompanying convulsions by electrical and chemical stimulation in the central grey matter of the midbrain. *Arch. jap. Chir.*, **28**: 1511-1529, 1959.
45. O'LEARY, J. L., KERR, F. W. L. and GOLDRING, S. The relation between spinoreticular and ascending cephalic systems. Pp. 187-202: In JASPER, H. H. et al. (ed.), *Reticular formation of the brain*, Boston, Little, Brown a. Co., pp. XIV-766, 1958.
46. PARMEGGIANI, P. L. Hirnreizversuche mit Schlafeffekt aus subkortikalen Strukturen. *Helv. physiol. Acta*, **16**: 73-76, 1958.
47. POMPEIANO, O. and SWETT, J. E. EEG synchronization produced by peripheral nerve stimulation. *Experientia*, in press.
48. PROCTOR, L. O., KNIGHTON, R. S. and CHURCHILL, J. A. Variations in consciousness produced by stimulating reticular formation of the monkey. *Neurology*, **7**: 193-203, 1957.
49. RHEINBERGER, M. B. and JASPER, H. H. The electrical activity of the cerebral cortex in the unanesthetized cat. *Amer. J. Physiol.*, **119**: 186-196, 1937.

50. RHINES, E. and MAGOUN, H. W. Brain stem facilitation of cortical motor response. *J. Neurophysiol.*, 9: 219-229, 1946.
51. ROSSI, G. F. and ZANCHETTI, A. The brain stem reticular formation. Anatomy and physiology. *Arch. ital. Biol.*, 95: 199-435, 1957.
52. SCHLAG, J. A study of the action of Nembutal on diencephalic and mesencephalic unit activity. *Arch. int. Physiol.*, 64: 470-488, 1956.
53. SCHLAG, G. Evidence of recruiting responses in the cat's mesencephalic reticular formation. *Experientia*, 14: 297-300, 1958.
54. STRUMWASSER, F. Long-term recording from single neurones in brain of unrestrained mammals. *Science*, 127: 469-470, 1958.
55. UMBACH, W. Zur elektrophysiologie des Caudatum der Katze. *Arch. Psychiat. u. Z. ges. Neurol.*, 199: 553-572, 1959.
56. VERZEANO, M., LINDSLEY, D. B. and MAGOUN, H. W. Nature of the recruiting responses. *J. Neurophysiol.*, 16: 183-195, 1953.

ÉTUDE DES RÉCEPTEURS MUSCULAIRES INNERVÉS PAR LES FIBRES AFFÉRENTES DU GROUPE III (FIBRES MYELINISÉES FINES), CHEZ LE CHAT

P. BESSOU ET Y. LAPORTE

*Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine
de l'Université de Toulouse, France*

INTRODUCTION

Les fibres afférentes myélinisées de la plupart des nerfs musculaires du membre postérieur sont réparties, chez le Chat, en trois groupes distincts par leur diamètre: le groupe I comprend des fibres de 20 à 12 μ de diamètre, le groupe II des fibres de 12 à 5 μ de diamètre, le groupe III des fibres de 4 à 1 μ de diamètre (20, 25).

Le diamètre des fibres afférentes, que l'on peut déduire de la vitesse de conduction des influx qui les parcourrent (16), est utile à déterminer dans l'étude physiologique des récepteurs car il permet, comme ceux-ci échappent le plus souvent au contrôle visuel ou histologique, de classer les récepteurs. Les actions réflexes des différents groupes de fibres afférentes d'origine musculaire ont été fréquemment déterminées en stimulant électriquement les nerfs musculaires de façon à provoquer des volées synchrones d'influx afférents. Aussi est-il important, pour donner une signification fonctionnelle à ces résultats, de connaître les récepteurs qui sont innervés par les fibres afférentes de divers diamètres.

Les fibres du groupe I comprennent des fibres afférentes qui innervent les fuseaux neuro-musculaires, dites fibres Ia, et d'autre part des fibres innervant les organes tendineux de Golgi, dites fibres Ib (14, 15). Certains animaux présentent une subdivision du groupe I en sous-groupe rapide et en sous-groupe lent (6). Dans ce cas le sous-groupe rapide est constitué presque exclusivement par

des fibres d'origine fusoriale, tandis que l'on trouve dans le sous-groupe lent la quasi totalité des fibres d'origine golgienne et un certain nombre de fibres d'origine fusoriale (18). On sait également que les fibres du groupe II innervent des fuseaux neuro-musculaires (21, 14, 8) (voir toutefois 22). Les récepteurs innervés par les fibres afférentes du groupe III n'ont été que récemment étudiés, en partie en raison des difficultés que présente la préparation de fibres uniques de ce diamètre. Paintal (22) et nous-mêmes (3, 4) avons indépendamment montré que la plupart des récepteurs innervés par les fibres du groupe III sont des presso-récepteurs. Aucune corrélation certaine n'a pu être établie entre les différents types de presso-récepteurs identifiés par leur réponse physiologique et les différentes formations intra ou péri-musculaires, innervées par des fibres myélinisées fines susceptibles d'appartenir au groupe III: corpuscules de Pacini, corpuscules paciniformes, ramifications amyéliniques libres provenant d'axones myélinisés fins (voir discussion).

L'ensemble de notre travail présenté dans cet article a comporté deux parties. Dans la première partie on a recherché le mode d'activation physiologique de 105 fibres uniques du groupe III innervant des récepteurs contenus dans les muscles soléaires et gastrocnémiens latéraux. Dans la seconde partie les propriétés de récepteurs innervés par des fibres du groupe III du muscle soléaire (22 fibres) ont été étudiées en détail.¹

MÉTHODES

Les expériences ont été faites chez le chat anesthésié au nembutal (40 mg/kg). Les fibres étudiées provenaient de muscles soléaires et de muscles gastrocnémiens latéraux.

Après laminectomie lombaire, les potentiels d'action de fibres uniques ont été dérivés de filaments de racine dorsale appartenant à la première racine sacrée et à la septième racine lombaire. Ils ont été enregistrés entre une électrode de dérivation et le corps de l'animal. Dans la presque totalité des cas, la fibre du groupe III étudiée était la seule fibre active contenue dans un des filaments préparés. Une dénervation des membres postérieurs aussi complète que possible a permis d'atteindre ce résultat plus facilement. Tous les nerfs de la jambe, à l'exception des nerfs des muscles étudiés, les nerfs de la cuisse, de la fesse, ont été sectionnés. Les muscles latéro-vertébraux, dans la région lombaire, ont été enlevés en presque totalité.

Pour que les potentiels d'action de ces fibres uniques aient une amplitude suffisante, les filaments radiculaires doivent être assez fins. De tels filaments sont plus facilement préparés sur des animaux jeunes. L'amenuisement progressif du filament au cours de sa préparation a été facilité

¹ Une communication préliminaire a été faite sur ce sujet (5).

par la forme de l'électrode d'enregistrement. Cette dernière est une plaquette rectangulaire d'argent de 1 mm de largeur et de 5 mm de longueur sur laquelle le filament peut être posé à plat sans qu'il puisse se tordre sur lui-même, de sorte que les divisions ultérieures peuvent se faire plus facilement.

Le nerf commun du muscle soléaire et du muscle gastrocnémien latéral a été séparé du nerf sciatique poplité interne et du nerf sciatique sur plusieurs centimètres. La stimulation répétitive de ce nerf a permis de s'assurer, par le comportement « tout ou rien » du potentiel d'action d'une fibre stimulée au voisinage de son seuil, que le filament étudié ne contenait qu'une seule fibre provenant de ces muscles. La mesure de la vitesse de conduction dans cette fibre a été faite après stimulation supra-maximale. Le diamètre des fibres a été estimé en divisant par 6 (coefficients de Hursch, 16) la vitesse de conduction exprimée en msec. Seules les fibres dont la vitesse de conduction était inférieure à 24 m/sec, c'est-à-dire dont le diamètre était inférieur à $4\ \mu$, ont été retenues. Des fibres dont la vitesse de conduction était aussi basse que 6 msec ont pu être observées. Le seuil d'excitabilité de chaque fibre étudiée a été mesuré relativement aux plus excitables des fibres du groupe I contenues dans ce nerf.

La jambe a été fixée à l'aide de deux broches, l'une placée dans le condyle fémoral, l'autre dans l'extrémité inférieure du tibia. La température de l'animal a été maintenue au voisinage de 38°C .

Dans la première partie de ce travail l'activation par leurs récepteurs de fibres uniques du groupe III de muscles solaires ou gastrocnémiens latéraux a été recherchée en soumettant ces muscles à diverses formes de stimulations mécaniques. Le tendon d'Achille n'a pas été sectionné pour que l'étirement des muscles par flexion du pied sur la jambe ne dépasse pas les limites physiologiques. La peau de la jambe n'a pas été ouverte. Les muscles ont été comprimés à travers la peau en différentes parties, soit entre deux doigts, soit contre le plan osseux profond. La contraction de ces muscles a été provoquée par stimulation indirecte des racines ventrales, ou du nerf moteur, comme la différence de seuil entre les fibres motrices *a* et les fibres du groupe III permet de le faire sans que ces dernières soient stimulées.

Dans la deuxième partie, le muscle solaire a été découvert de façon à pouvoir explorer plus directement les récepteurs de fibres uniques du groupe III de ce muscle. On a pu ainsi mesurer leur sensibilité à la pression, établir des courbes d'adaptations de certains d'entre eux, stimuler électriquement les points où ils se trouvaient de façon à mesurer la vitesse de conduction des fibres III dans leur segment intra-musculaire, enfin déterminer le champ de réception de diverses fibres III. Pour cela la surface dorsale du muscle solaire a été explorée à l'aide d'une tige en plexiglas de $2\ \text{mm}^2$ de section maintenue verticale par un manche dans lequel elle peut glisser. Un plateau, fixé à l'extrémité supérieure de cette tige, permet de la charger avec divers poids. La partie inférieure de la tige a été placée au dessus des « points » dont on voulait explorer la sensibilité à la pression. Le manche a été abaissé jusqu'à ce que la rupture d'un contact électrique établi entre la face inférieure du plateau et la face supérieure du manche ait montré que cette tige appuyait bien sur le muscle. La pression exercée sur le muscle à l'aide de rondelles de plexiglas de divers diamètres montées à l'extrémité d'une jauge de contrainte Statham a été quelquefois mesurée.

Les tensions développées par l'étirement ou par la contraction du muscle solaire ont été enregistrées à l'aide d'une autre jauge de contrainte et d'un amplificateur à liaison continue Grass. Cette jauge était montée sur le bras horizontal d'un support de myographe Brown-Schuster. Le tendon d'Achille sectionné a été attaché à cette jauge par un cordonnet se réfléchissant sur une poulie.

Dans certaines expériences, le muscle a été sectionné transversalement, en partie ou en totalité, les fascia péri-musculaires ont été enlevés par endroits de façon à localiser la situation de certains récepteurs et à préciser la distribution à l'intérieur du muscle de certaines fibres afférentes.

RÉSULTATS

I. — Recherche du mode d'activation physiologique de fibres du groupe III provenant de muscles soléaires et gastrocnémiens latéraux.

Le mode d'activation physiologique de 90 fibres sur 105 fibres uniques préparées, dont la vitesse de conduction était comprise entre 6 msec et 24 msec, a été déterminé. Toutes ces fibres ont été activées par la pression exercée sur les muscles. Les différentes modalités de pression, la situation des presso-récepteurs, l'étendue de la zone d'activation, ont permis de distinguer plusieurs types différents de fibres III.

1. Fibres activées principalement par la compression du muscle dans la zone de jonction entre corps musculaire et tendon. — La compression assez forte de cette partie du muscle, par exemple entre le pouce et l'index, a provoqué dans ces fibres une décharge dont la fréquence a excédé rarement 25 à 30 influx/sec. En règle générale, l'étirement du muscle, même maximal, n'a provoqué qu'une décharge d'influx de fréquence très basse; quelquefois même l'étirement n'a eu aucune action. La Fig. 1 illustre une fibre de ce type. La compression du muscle gastrocnémien latéral dans la zone de jonction musculo-tendineuse (J. m. t., tracé 1) a provoqué dans cette fibre une décharge d'influx qui a persisté pendant la durée de la compression. La compression manuelle ne permet pas de réaliser une stimulation d'intensité constante des presso-récepteurs qui activent cette fibre. Néanmoins cette simple manoeuvre a montré que ces récepteurs avaient une adaptation relativement lente. La compression du corps musculaire lui-même (tracé 2) a provoqué une décharge de fréquence nettement plus basse. L'étirement du muscle (tracé, 3), tel que le pied de l'animal soit en position intermédiaire entre extension et flexion maximales, a seulement fait apparaître deux potentiels d'action. L'étirement maximal par flexion forcée du pied sur la jambe (tracé 4) a provoqué une décharge dont la fréquence est de 6 influx/sec environ. Cette fréquence est sans aucune mesure avec la fréquence de décharge des influx dans les fibres innervant les fuseaux neuro-musculaires et les organes tendineux que l'on observe dans des conditions similaires d'étirement.

26 fibres de ce type ont été trouvées; 12 provenaient du muscle gastrocnémien, 14 du muscle soléaire.

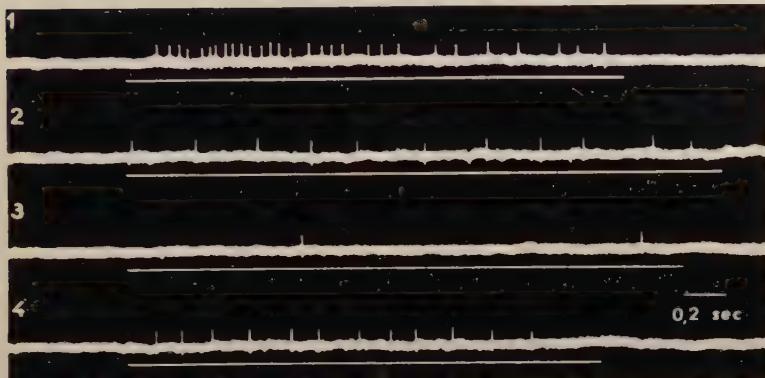
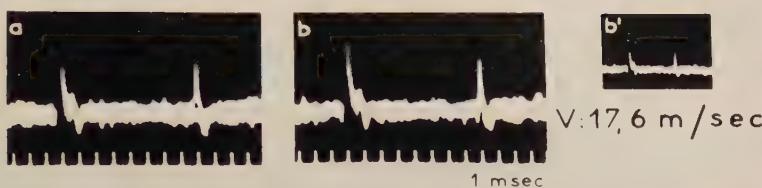


Fig. 1. — Activation d'une fibre afférente du groupe III du muscle gastrocnémien latéral par la compression à travers la peau de la partie inférieure du corps et de la jonction musculo-tendineuse.

a: stimulation répétitive à la fréquence de 25/sec du nerf commun du muscle soléaire et du muscle gastrocnémien latéral. L'intensité de stimulation est juxta-liminaire pour cette fibre. Le comportement « tout ou rien » de son potentiel d'action est visible. Le seuil de cette fibre était 34 fois supérieur à celui des fibres I; b: stimulation d'intensité supra-maximale. La vitesse de conduction dans cette fibre était de 17,6 m/sec; b': même enregistrement que b mais réduit de façon que l'amplitude du potentiel d'action dans cet enregistrement soit la même que celle dans les tracés de la partie inférieure de la figure. Tracé 1: compression de la jonction musculo-tendineuse. Tracé 2: compression de la partie inférieure du corps. Tracés 3 et 4: effets de l'étirement, maximal pour le tracé 4. Le dessin à la partie inférieure de la figure montre la zone du muscle gastrocnémien dont la compression activait cette fibre.

2. Fibres actives principalement par la compression du corps musculaire. — Certaines de ces fibres ont été activées par la compression d'une région très étendue occupant la presque totalité du

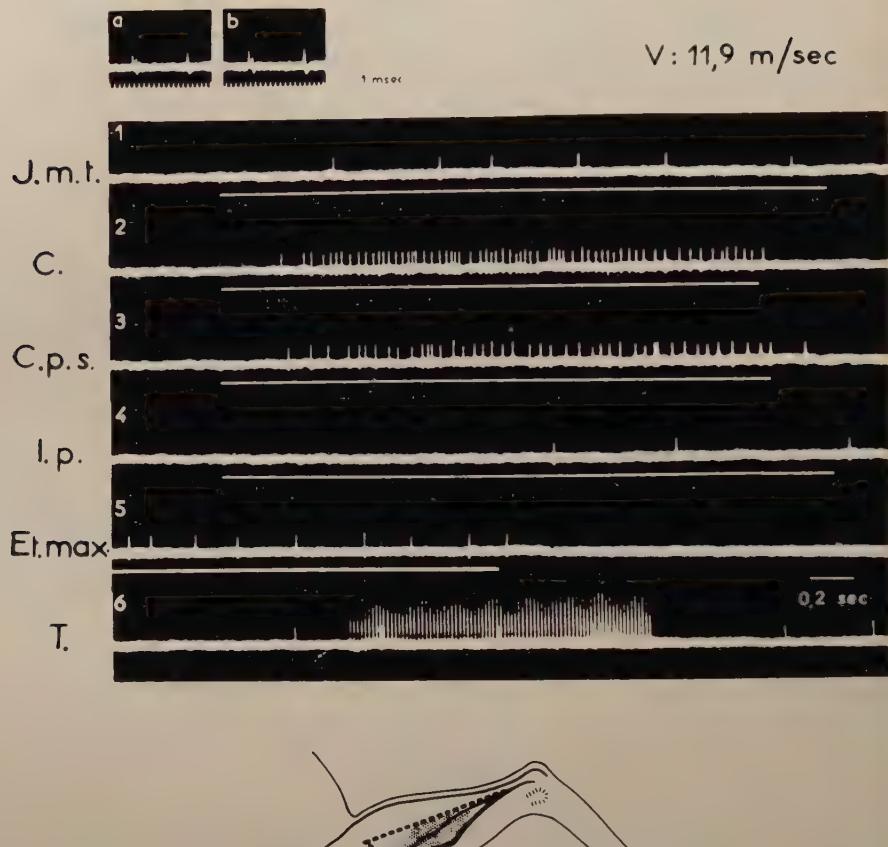


Fig. 2. — Activation d'une fibre afférente du groupe III du muscle solaire par la compression à travers la peau de la plus grande partie du corps de ce muscle.

Le seuil de cette fibre était 60 fois supérieur à celui des fibres I. La vitesse de conduction dans cette fibre était de 11,9 m/sec (voir le texte). Le dessin à la partie inférieure de la figure montre la zone du muscle solaire dont la compression activait cette fibre.

corps du muscle. C'est le cas de la fibre illustré par la Fig. 2. La compression de la jonction musculaire du muscle solaire n'a provoqué qu'une décharge de fréquence très basse (tracé 1), tandis que la compression de la partie moyenne du corps (tracé 2) et de la partie supérieure du corps (tracé 3) ont activé notablement cette fibre. Dans ce cas également la décharge a persisté autant que la com-

pression sans qu'une adaptation se soit manifestée. La compression du muscle au dessous de la tête du péroné n'a eu pratiquement pas d'effet (tracé 4). Un étirement maximal de longue durée provoqué par la flexion complète de l'articulation du cou-de-pied pendant 30 secondes a provoqué une décharge de fréquence basse qui s'est arrêtée dès que l'étirement a cessé (tracé 5). Une contraction tétanique maximale parfaite du muscle soléaire par stimulation des racines ventrales (tracé 6) faite au cours de cet étirement, comme le montre le train de choc-artéfacts, n'a modifié en rien la fréquence de cette décharge.

33 fibres de ce type ont été trouvées, 17 dans le muscle gastrocnémien, dont 6 étaient plus particulièrement activées par la pression exercée dans la partie supérieure du muscle, et 16 dans le muscle soléaire.

3. Fibres activées par la pression d'une région limitée située au dessous de la tête du péroné. — La Fig. 3 illustre une fibre de ce type. La pression relativement légère exercée par un doigt sur cette région (tracé 1) a provoqué une bouffée d'influx au début de la pression et à la fin. La pression en toute autre partie du muscle a été inefficace. La courte bouffée d'influx située au milieu du tracé a été très vraisemblablement provoquée par une variation de la pression digitale. L'étirement des muscles par flexion modérée de l'articulation du cou-de-pied (tracé 2) n'a provoqué qu'une courte décharge au début de cet étirement, tandis que l'étirement maximal a provoqué une décharge à son début, plus importante que la précédente, et une décharge à la fin. La contraction tétanique (tracé 4) a provoqué tout à son début une courte bouffée d'influx. Ces différents enregistrements montrent que les presso-récepteurs en rapport avec des fibres de ce type présentent une adaptation rapide. 10 fibres de ce type ont été trouvées.

4. Fibres activées par le malaxage de l'interstice situé entre les corps ou les tendons des muscles solaires et gastrocnémiens. — La Fig. 4 illustre une fibre de ce type. Le tracé 1 montre une décharge provoquée par cette manœuvre. L'étirement maximal (tracé 2) et la contraction tétanique (tracé 3) des muscles solaires et gastrocnémiens latéraux n'ont eu aucun effet sur les récepteurs innervés par ces fibres. La compression constante entre deux doigts de l'interstice

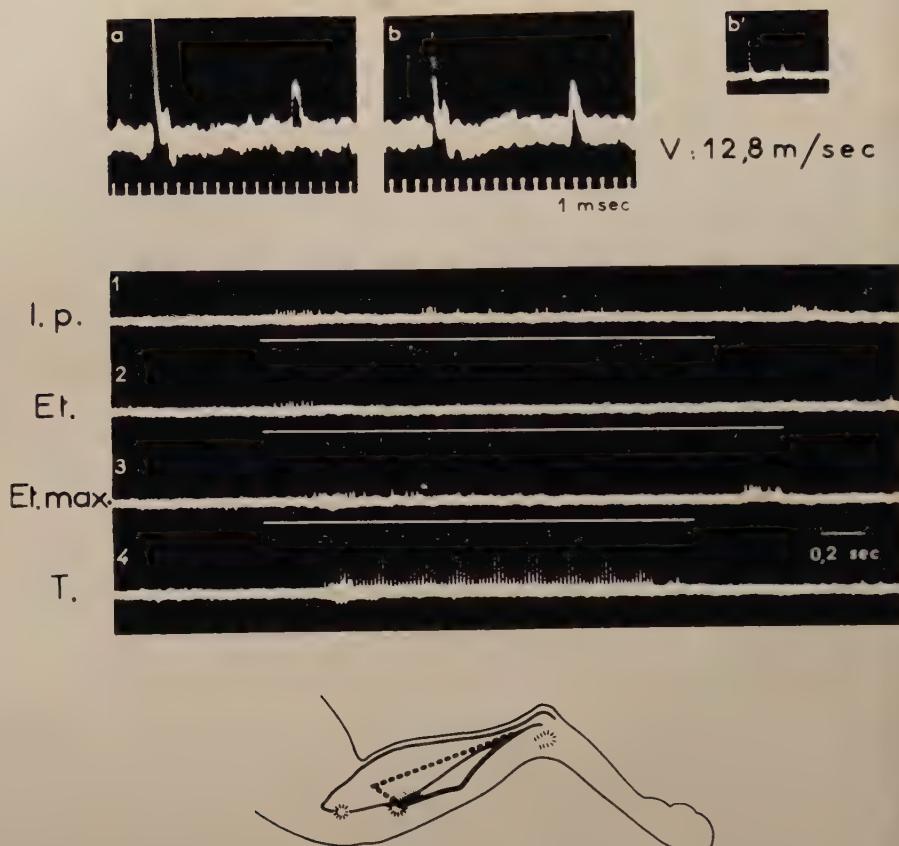


Fig. 3. — Activation d'une fibre afférente du groupe III du muscle soléaire par la compression transcutanée légère localisée à l'insertion de ce muscle sur la tête du péroné.

a: stimulation répétitive à la fréquence de 25/sec du nerf commun du muscle soléaire et du muscle gastrocnémien latéral d'intensité juxta-liminaire pour cette fibre montrant le comportement « tout ou rien » de son potentiel d'action. Le seuil de cette fibre était 24 fois supérieur à celui des fibres I; b: stimulation d'intensité supra-maximale. La vitesse de conduction dans cette fibre était de 12,8 m/sec (voir le texte). Le dessin à la partie inférieure de la figure montre la zone du muscle soléaire dont la compression activait cette fibre.

entre les deux muscles n'a provoqué généralement que quelques influx. 5 fibres de ce type ont été identifiées.

5. Fibres activées par une pression localisée à la surface des muscles. — La Fig. 5 illustre une fibre de ce type. La pression exercée

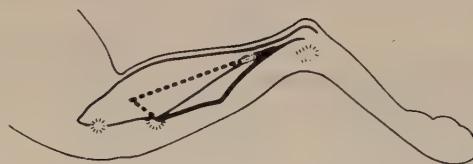
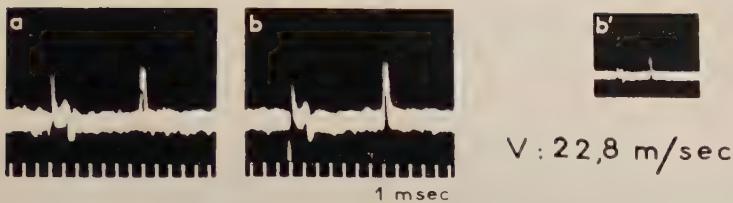


Fig. 4. — Activation d'une fibre afférente du groupe III par le malaxage à travers la peau de l'interstice situé entre les tendons des muscles gastrocnémien latéral et soléaire.

a: stimulation répétitive à la fréquence de 25/sec du nerf commun du muscle soléaire et du muscle gastrocnémien latéral d'intensité juxta-liminaire montrant le comportement « tout ou rien » de son potentiel d'action. Le seuil de cette fibre était 9,5 fois supérieur à celui des fibres I; b: stimulation d'intensité supra-maximale. La vitesse de conduction dans cette fibre était de 22,8 m/sec. On notera que l'étirement maximal et la contraction tétanique n'activent pas cette fibre. Le dessin à la partie inférieure de la figure montre la zone d'activation de cette fibre (voir le texte).

sur le bord externe du muscle gastrocnémien latéral, dans sa partie moyenne, à l'aide d'une tige de verre, a provoqué dans cette fibre une décharge dont la fréquence assez élevée au début a progressivement diminué pendant la compression (tracé 1). L'étirement maximal (tracé 2) ainsi que la contraction tétanique (tracé 3) n'ont pas activé ces presso-récepteur. 5 fibres de ce type ont été trouvées.

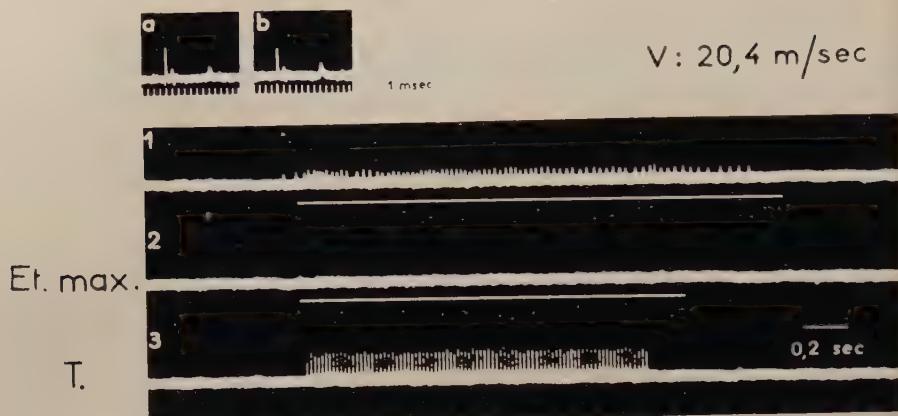


Fig. 5. — Activation d'une fibre afférente du groupe III du muscle gastrocnémien latéral par la compression constante à travers la peau du bord externe du muscle gastrocnémien latéral dans sa partie moyenne à l'aide d'une tige de verre.

L'étirement maximal ainsi que la contraction tétanique sont sans effet. Le seuil de cette fibre était 10 fois supérieur à celui des fibres I. La vitesse de conduction de cette fibre était de 20,4 m/sec.

6. Fibres activées par l'étirement. — Des fibres donnant à l'étirement du muscles des décharges de fréquence relativement élevée sans adaptation ont été observées. Ces fibres ont été également activées par la compression du muscle à travers la peau, mais l'importance des réponses provoquées par l'étirement ainsi que les modifications de ces décharges pendant la contraction, pause ou au contraire accélération, ont fait penser que les récepteurs qui activent ces fibres provenaient probablement de récepteurs fusoriaux ou tendineux (voir section II, 5). 8 fibres de ce type ont été trouvées.

Enfin 3 fibres ont été activées par une manœuvre assez complexe qui consistait à saisir le muscle solaire ou gastrocnémien entre le pouce et l'index et à tirer sur les insertions hautes de ces muscles. Cette manœuvre a provoqué une décharge de quelques influx dans ces fibres afférentes. (Voir section II, 2).

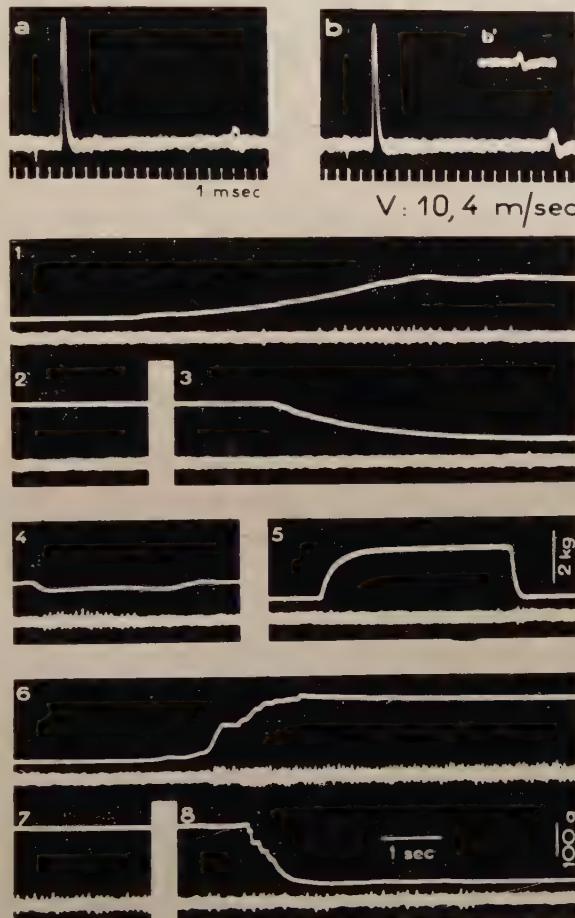
II. — Etude de récepteurs innervés par des fibres afférents du groupe III.

Dans cette seconde partie, on s'est proposé d'étudier avec plus de détails (voir technique) les propriétés de certains récepteurs innervés par 22 fibres uniques du groupe III provenant du muscle

soléaire, et de déterminer le champ de réception de certaines de ces fibres. La vitesse de conduction intra-musculaire de fibres du groupe III a été déterminée, chaque fois que cela a été possible.

Fig. 6. — Fibre du groupe III activée par la compression de la jonction musculo-tendineuse du muscle soléaire.

a: stimulation répétitive à la fréquence de 25/sec du nerf commun du muscle soléaire et du muscle gastrocnémien latéral, d'intensité juxtaliminaire pour la fibre du groupe III, montrant le comportement «tout ou rien» de son potentiel d'action. Le potentiel de cette fibre est visible à la partie droite du tracé. A la partie gauche du tracé, se trouve le potentiel d'action d'une fibre du groupe I. Cette fibre était vraisemblablement située dans une branche nerveuse sectionnée innervant le muscle gastrocnémien lateral. La seuil de la fibre III était 90 fois supérieur à celui des fibres I. b: stimulation d'intensité supramaximale de la fibre III; b': le potentiel d'action de cette fibre à la même amplification que celle utilisée pour les tracés de la partie inférieure de la figure (voir le texte).



1. Récepteurs activés par la pression exercée dans la zone de jonction musculo-tendineuse. — 3 unités de ce type (voir I, 1) ont été étudiées. La Fig. 6 montre l'activation d'une fibre dont la vitesse de conduction était de 10,4 m/sec par des récepteurs situés dans cette région. (La fibre I présente dans ce filament provenait du muscle gastrocnémien

latéral sectionné au cours de la dissection du nerf solaire). Les tracés 1, 2, 3, montrent les effets de l'étirement du muscle, étirement établi en 5 secondes environ, jusqu'à ce qu'un allongement égal à celui obtenu par la flexion complète du pied (mesuré avant la section du tendon d'Achille) ait été atteint. Au cours de la seconde moitié de la phase d'allongement croissant on a observé une décharge de fréquence très basse, qui a cessé complètement deux secondes après que l'allongement fut devenu constant. Cet étirement a persisté pendant

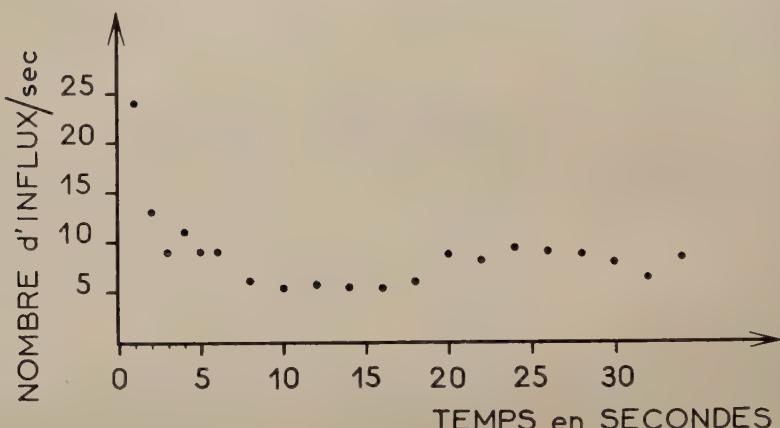


Fig. 7. — Courbe de fréquence de décharge de presso-récepteurs situés dans la région de jonction musculo-tendineuse du muscle solaire transmise par une fibre du groupe III.

Ces récepteurs ont été activés par une pression constante de 100 g sur une surface de 12 mm².

20 secondes. Le relâchement du muscle (tracé 3) n'a pas activé ces récepteurs (un seul influx a été enregistré à la fin du relâchement). Le tracé 4 montre les effets d'un étirement maximal brusque de courte durée; dans ce cas également une décharge brève et de fréquence basse a été enregistrée. La contraction maximale du muscle, tracé 5, a été sans effet (un seul influx également à la fin de la période de décontraction). Les tracés 6, 7 et 8 montrent les effets de la compression dans cette partie du muscle à l'aide d'une rondelle de plexiglas de 50 mm² de surface montée sur une jauge de contrainte. Une pression de 2,5 g/mm² environ a été établie en 1,5 seconde et a été maintenue pendant 90 secondes. Bien qu'un certain ralentissement de la fréquence de décharge se soit manifesté, cette

fibre était encore activée à la fin de la période de compression, et la décharge a persisté quelques secondes après la cessation de cette compression.

Les récepteurs activés par la pression de la jonction entre le muscle et le tendon présentent une adaptation lente. La courbe de la Fig. 7 montre la fréquence des influx dans une fibre III de ce type. Cette décharge a été provoquée par un poids de 100 g sur une surface de 12 mm². Après une courte bouffée d'influx à la fréquence de 25 par seconde au début de l'application du poids, la fréquence de décharge a décru en quelques secondes et est tombée aux environs de 10 par seconde. Elle s'est maintenue à ce niveau pendant toute la durée de la compression.

2. Fibres du groupe III ayant un champ de réception limité. — 6 unités de ce type ont été observées. L'aire à partir de laquelle ces unités ont été activées était de l'ordre de 3 à 10 mm². Ces aires d'activation ont été trouvées dans le tissu conjonctif situé autour du tendon du muscle soléaire lui-même (2 unités) et à la surface du muscle à proximité de l'insertion du corps du soléaire sur le péroné (3 unités). Ces unités n'ont été activées que par une forte pression exercée soit à l'aide d'une tige de verre que l'on a déplacée à l'intérieur de l'aire d'activation, soit, dans le cas du tendon, en faisant rouler ce dernier entre deux doigts. L'adaptation de ces récepteurs est rapide. Il est nécessaire en effet, de faire varier la pression exercée dans l'aire d'activation pour que persiste une décharge dans les fibres afférentes. La Fig. 8 illustre une fibre de ce type. Le tracé 1 montre la décharge que le déplacement d'une tige de verre dans une aire marquée sur le dessin joint à cette figure a provoquée. Les tracés suivants montrent qu'un étirement maximal du muscle, même pendant la phase d'étirement (tracé 2), qu'un étirement prolongé de 30 secondes (tracé 3), un étirement brusque maximal (tracé 4) ou une contraction tétanique parfaite, maximale, n'ont pas activé ces récepteurs. Un comportement similaire a été trouvé dans des récepteurs péri-tendineux. Un caractère particulier de ces fibres est leur très lente vitesse de conduction intramusculaire. Le tracé c a été obtenu en plaçant une cathode de stimulation à l'intérieur du champ de réception de cette fibre. Le temps de latence du potentiel d'action enregistré dans le filament radiculaire est dans ces conditions considérablement plus long que celui observé en stimulant le nerf du soléaire à proximité de sa pénétration dans le muscle (tracé d).

La vitesse de conduction moyenne entre ces deux points était seulement de 1,5 m/sec, alors que la vitesse de conduction dans cette fibre entre le muscle et la racine lombaire était de 20 m/sec.

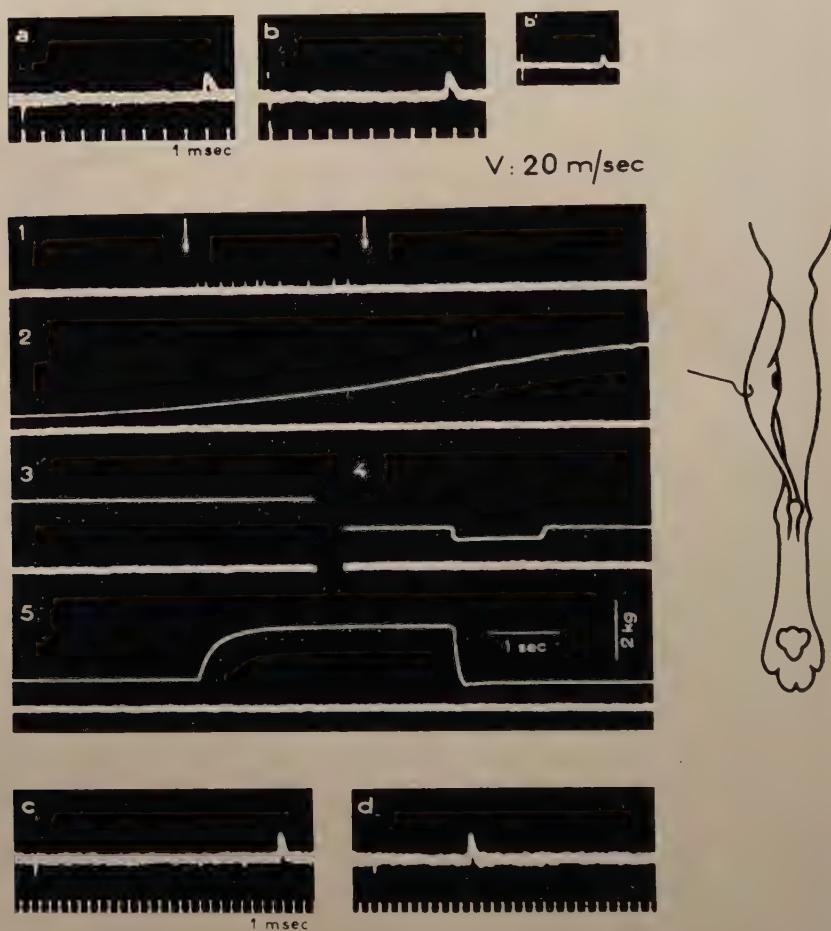


Fig. 8. — Activation d'une fibre afférente du groupe III du muscle solaire par la compression intermittente d'une surface très limitée du muscle à proximité de son insertion sur le péroné.

La partie comprimée est marquée en noir sur le dessin situé à droite de la figure. *a*: stimulation répétitive à la fréquence de 25/sec du nerf commun du muscle solaire et du muscle gastrocnémien latéral d'intensité juxtaliminaire pour la fibre du groupe III montrant le comportement « tout ou rien » de son potentiel d'action. Le seuil de cette fibre était 10 fois supérieur à celui des fibres I; *b*: stimulation supra-maximale. La vitesse de conduction dans cette fibre était de 20 m/sec (voir le texte).

Il est vraisemblable, si l'on en juge par la difficulté qu'il y a à maintenir une décharge dans ces fibres, que les fibres activées par le malaxage à travers la peau de l'interstice entre les tendons des muscles soléaires et gastrocnémiens appartenaient à ce type (voir section I, 4). Il en est peut-être de même pour les fibres activées par l'étirement à travers la peau des insertion supérieures des muscles.

3. *Fibres activées par la compression de quelques points de la face dorsale du soléaire.* — La Fig. 9 illustre une fibre de ce type. Cette fibre dont la vitesse de conduction était de 16 m/sec (tracés *b* et *b'*) a été modérément activée par l'étirement du muscle (tracé 1). Après 10 secondes d'étirement (tracé 2) la fréquence de décharge dans cette fibre n'était plus que de 4 influx par seconde. Cette fibre a été également activée par la contraction tétanique, mais la décharge que l'on a observée (tracé 3) diffère très sensiblement de celle que présentent les organes tendineux dans des conditions semblables. L'exploration de la surface dorsale du muscle soléaire, à l'aide d'une tige en plexiglas de 2 mm² de section chargée d'un poids de 10 g, en de nombreux points comme le montre le dessin de la Fig. 9, a mis en évidence deux foyers d'activation. La pression exercée en des points séparés de plusieurs millimètres dans les régions marquées respectivement par les lettres *c* et *d* a provoqué une décharge dans cette fibre. L'adaptation à la pression de ces récepteurs était lente. En déplaçant une cathode de stimulation sur la surface du muscle il a été possible d'observer dans le filament radiculaire les potentiels d'action de cette fibre lorsque l'électrode de stimulation se trouvait soit dans la région *c*, soit dans la région *d* (tracés *c* et *d*), ce qui confirme la distribution de cette fibre afférente du groupe III en deux régions de la surface du muscle. Le temps de latence du potentiel d'action par stimulation du point *d* est d'ailleurs beaucoup plus long que celui obtenu par stimulation du point *c*; il excède ce dernier par plus de 10 msec, ce qui montre qu'un ralentissement considérable de la vitesse de conduction prend place dans les branches terminales de cette fibre afférente se rendant au foyer *d*.

4. *Fibres du groupe III ayant un champ de réception très étendu.* — Certaines fibres du groupe III ont été activées par la pression exercée en de très nombreux points du muscle soléaire. La Fig. 10 illustre une fibre de ce type. L'étirement maximal du muscle pro-

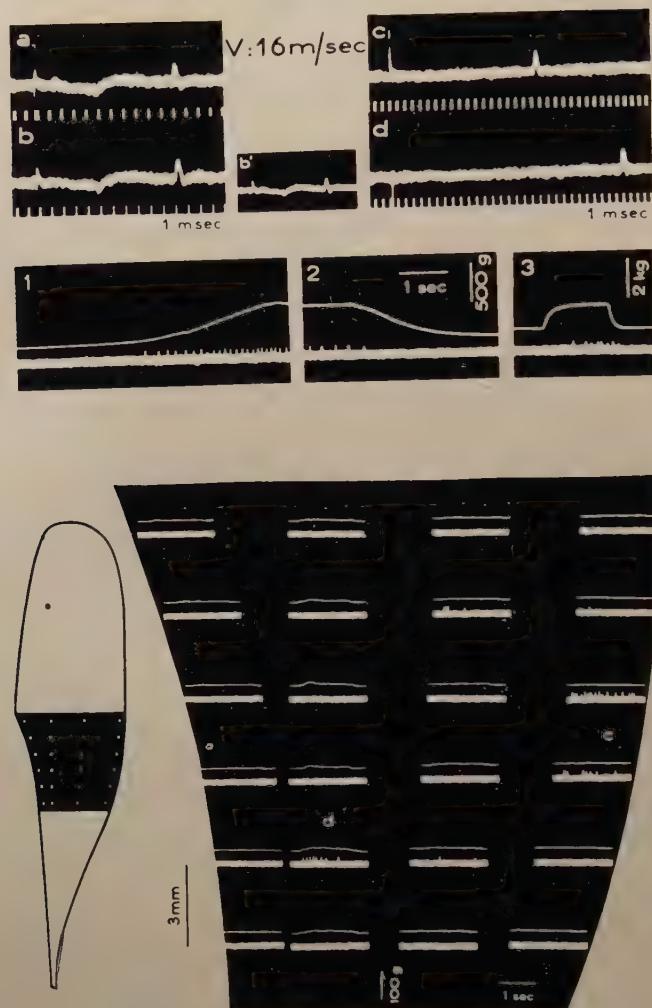


Fig. 9. — Activation d'une fibre afférente du groupe III du muscle soléaire par la compression de deux zones localisées de la face dorsale du muscle soléaire.

La sensibilité à la pression de cette surface a été explorée en différents points marqués sur le dessin du muscle soléaire (voir le texte). Les réponses consécutives à la pression exercée en ces points ont été montées, sur un dessin agrandi du secteur du muscle soléaire marqué en noir. *a*: stimulation répétitive à la fréquence de 25/sec du nerf commun du muscle soléaire et du muscle gastrocnémien latéral d'intensité juxta-liminaire pour la fibre du groupe III, montrant le comportement « tout ou rien » de son potentiel d'action. Le seuil de cette fibre était 19 fois supérieur à celui des fibres I; *b*: stimulation d'intensité supra-maximale. La vitesse de conduction dans cette fibre était de 16 m/sec; *b'*: même enregistrement que *b* mais d'amplitude réduite; *c* et *d*: mesure de la latence du potentiel d'action de cette fibre par stimulation directe du muscle soléaire aux points marqués *c* et *d*.

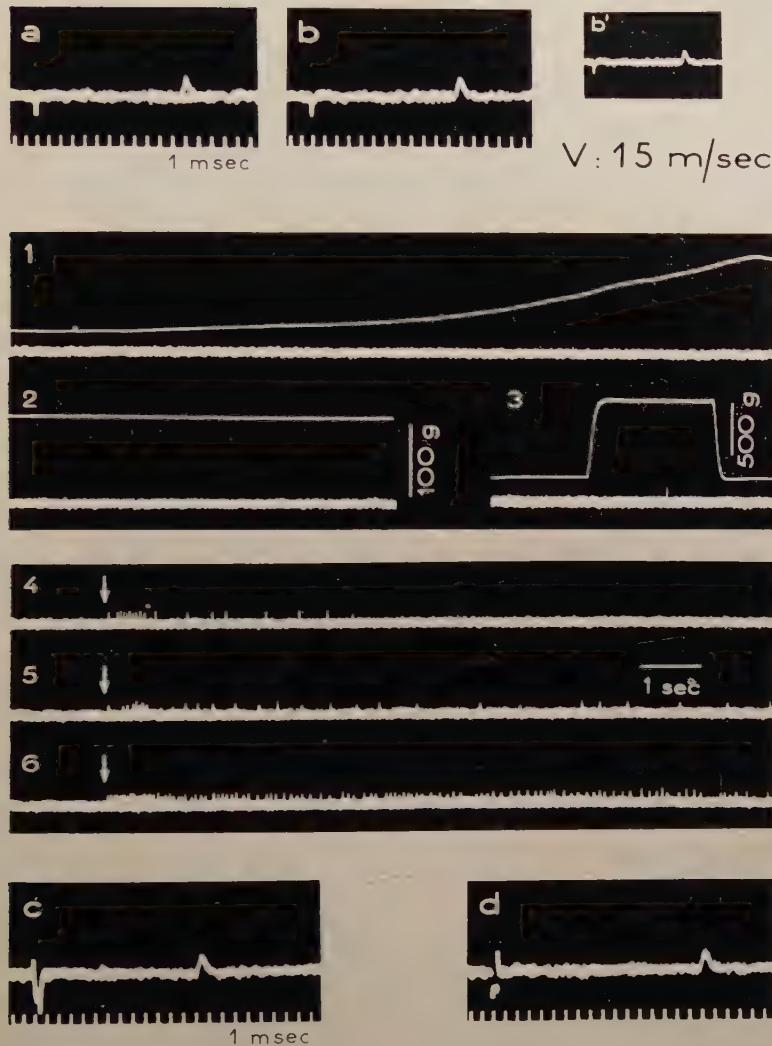


Fig. 10. — Activation d'une fibre afférente du groupe III du muscle soléaire par différentes pressions.

Les pressions ont été exercées à la partie inférieure du corps du muscle sur le foyer *d* marqué sur le dessin de la Fig. 11. *a*: stimulation répétitive à la fréquence de 25/sec du nerf commun du muscle soléaire et du muscle gastrocnémien latéral d'intensité juxta-liminaire pour cette fibre, montrant le comportement « tout ou rien » de son potentiel d'action. Le seuil de cette fibre était 18 fois supérieur à celui des fibres I; *b*: stimulation d'intensité supra-maximale. La vitesse de conduction dans cette fibre était de 15 m/sec et *b'*: même enregistrement que *b*, mais d'amplitude réduite (voir le texte et la Fig. 11).

longé pendant 20 secondes (tracés 1 et 2) n'a pas activé cette fibre pas plus que la contraction tétanique maximale (tracé 3).

La sensibilité à la pression de nombreux points de la face dorsale du muscle soléaire (voir Fig. 11) a été explorée à l'aide d'une tige de plexiglas de 2 mm² de section chargée par un poids de 10 g (voir technique). La compression de nombreux points occupant la plus grande partie du corps du muscle soléaire a activé cette fibre comme le montrent les tracés montés sur la Fig. 11. On peut se demander devant l'étendue surprenante du champ d'activation de cette fibre si les réponses obtenues à partir de tous ces points sont dues à la présence, dans une grande partie du muscle, de récepteurs sensibles à la pression dépendants de cette fibre ou si des presso-récepteurs, localisés dans une région plus restreinte, sont activés à distance par la déformation du muscle résultant de la compression. Cette deuxième possibilité ne nous paraît pas devoir être retenue pour plusieurs raisons. i) L'étiirement maximal du muscle n'avait provoqué aucune réponse de cette fibre et l'on voit mal comment la déformation produite par la tige de plexiglas appliquée à la partie supérieure du muscle par exemple pourrait activer des récepteurs situés à plus de 30 mm de distance, dans la partie inférieure. ii) La section transversale du muscle suivant le trait noir de la Fig. 11 n'a pas fait disparaître les réponses provoquées par la pression exercée dans la partie supérieure. Les tracés *c* et *d* à la partie inférieure de la Fig. 11 montrent respectivement les réponses obtenues par la compression des points *c* et *d* situés l'un à la partie supérieure, l'autre à la partie inférieure du muscle. Le tracé *c'* a été obtenu après la section. Ceci montre que la partie supérieure du muscle contenait des presso-récepteurs dont l'activation avant la section n'était pas due à la compression de la partie inférieure. iii) Dans d'autres expériences, la destruction des couches superficielles du muscle, dans sa partie inférieure, ou même seulement du fascia péri-musculaire a fait disparaître les réponses à la pression dans les régions ainsi modifiées, alors que la pression exercée dans la partie haute du muscle continuait toujours à provoquer des réponses.

Il semble donc que le champ d'activation très étendu de certaines fibres III soit, au moins partiellement, dû à la présence de formations sensibles innervées par la même fibre afférente et dispersées dans un volume musculaire important. .

Les tracés 4, 5 et 6 de la Fig. 10 montrent les réponses de cette fibre pour des compressions d'intensité croissante exercées

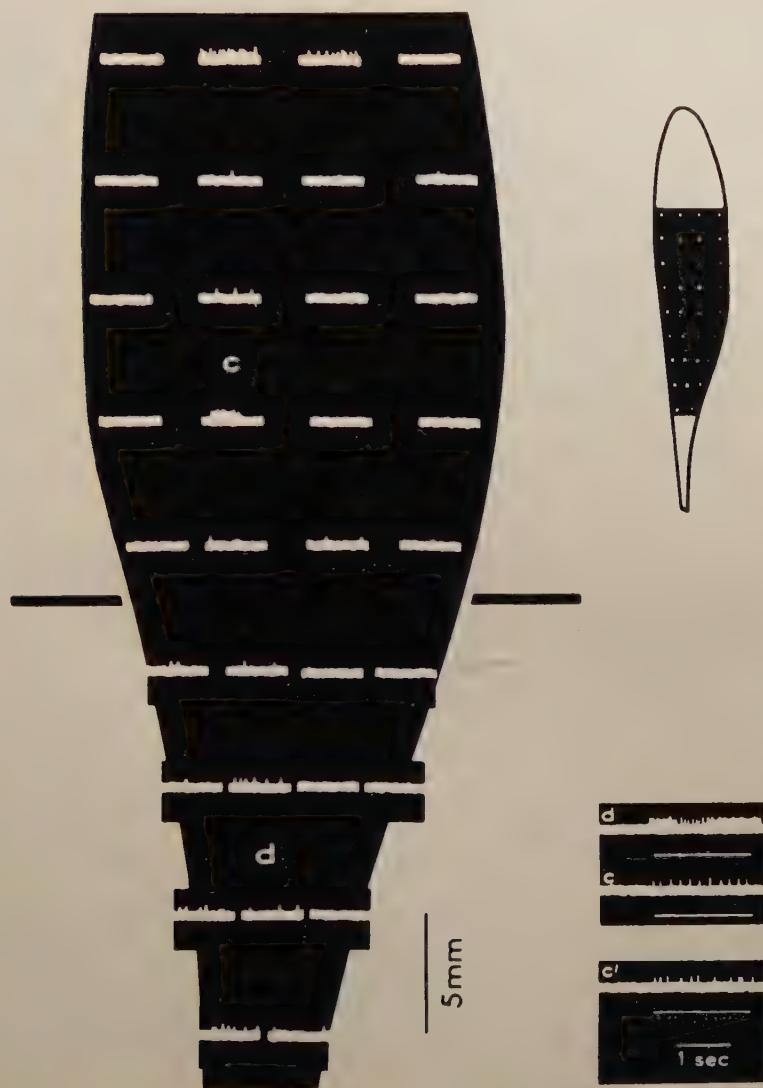


Fig. 11. — Décharges provoquées dans une fibre du groupe III du muscle soléaire par la pression localisée en différents points de sa face dorsale.

Les points stimulés ont été marqués sur le dessin du muscle. Les réponses consécutives à la pression exercée en ces points ont été montées sur un dessin agrandi du secteur du muscle soléaire marqué en noir (voir le texte). Le trait noir montre le niveau de section transversale du muscle qui a été faite après cette exploration (suite de la Fig. 10).

dans la région *c*, pendant 40 secondes. La compression par un poids de 5 g (tracé 4) a provoqué une décharge de courte durée. Mais lorsque la pression a été plus importante (tracés 5 et 6), l'adaptation de ces récepteurs a été plus lente et il a fallu attendre 30 secondes pour que leur décharge cesse. Il est probable que certaines unités, activées à travers la peau par la pression d'une grande partie du corps du muscle (voir section I, 2), appartiennent à ce type de fibres.

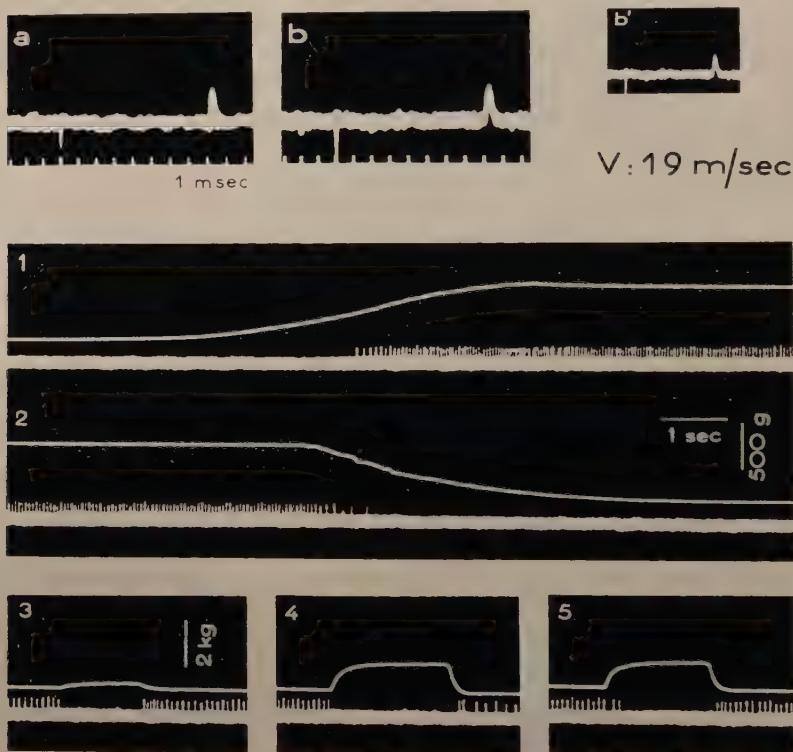


Fig. 12. — Activation d'une fibre afférente du groupe III par l'étirement musculaire.

a: stimulation répétitive à la fréquence de 25/sec du nerf commun du muscle soléaire et du muscle gastrocnémien latéral d'intensité juxta-liminaire pour cette fibre, montrant le comportement « tout ou rien » de son potentiel d'action. Le seuil de stimulation de cette fibre, innervant probablement un fuseau neuro-musculaire était 14 fois supérieur à celui des fibres I; *b*; stimulation d'intensité supra-maximale. La vitesse de conduction dans cette fibre était de 19 m/sec; *b'*: même enregistrement que *b* mais avec une amplification plus faible (voir le texte).

5. *Fibres III innervant probablement des fuseaux neuro-musculaires ou des organes tendineux.* — 5 fibres dont les récepteurs avaient les attributs des fuseaux neuro-musculaires (3 fibres) et des organes tendineux (2 fibres) ont été trouvées. Les Figs. 12 et 13 montrent

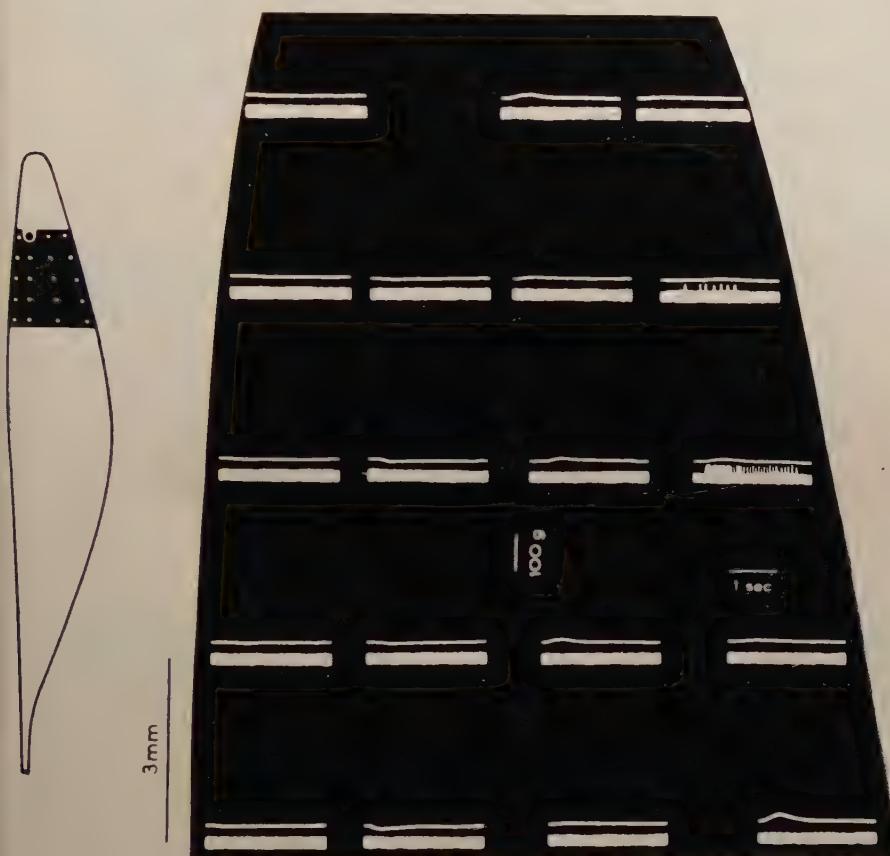


Fig. 13. — Exploration de la sensibilité à la pression de différents points de la surface dorsale du muscle soléaire. (Suite de la figure 12).

Le récepteur qui activait cette fibre III, vraisemblablement un fuseau neuro-musculaire, était activé par la pression localisée à la partie supérieure du bord externe du muscle.

les décharges d'une fibre du groupe III conduisant à 19 m/sec qui provenait vraisemblablement d'un fuseau neuro-musculaire. L'étirement (tracés 1 et 2) a provoqué une décharge dont l'adaptation était très faible, qui présentait une pause pendant la contraction

sous-maximale (tracé 3) et maximale (tracé 4) du muscle soléaire. Il est remarquable que lorsque la surface du muscle soléaire a été explorée à l'aide d'une tige de plexiglas de 2 mm^2 de section et d'un poids de 10 g, la fibre n'a été activée qu'à partir d'une aire

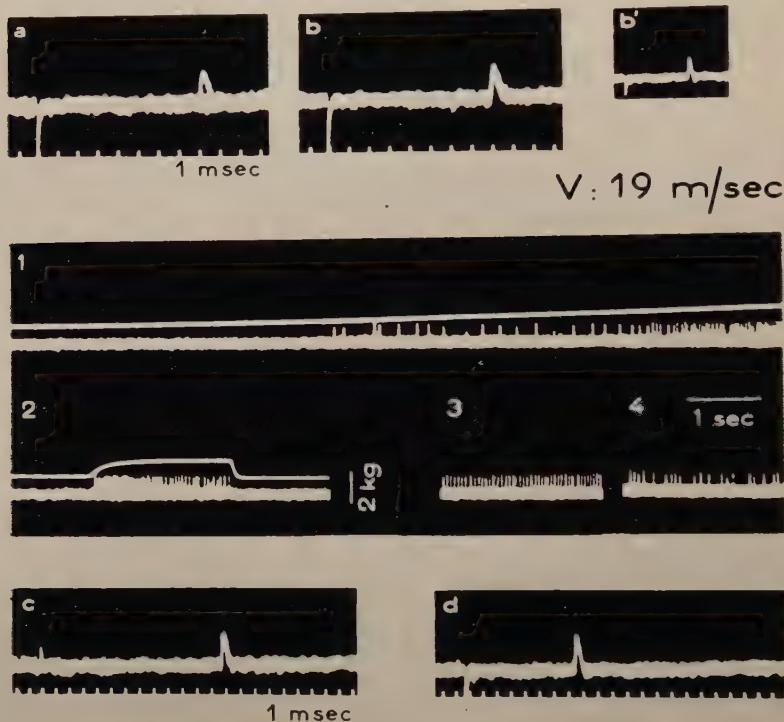


Fig. 14. — Activation d'une fibre afférente du groupe III du muscle soléaire, par l'étirement et par la contraction musculaire.

a: stimulation répétitive à la fréquence de 25/sec du nerf commun du muscle soléaire et du muscle gastrocnémien latéral d'intensité juxta-liminaire pour cette fibre, montrant le comportement « tout ou rien » de son potentiel d'action. Le seuil de stimulation de cette fibre, innervant probablement un organe tendineux de Golgi, était 16 fois supérieur à celui des fibres I; b: stimulation d'intensité supra-maximale. La vitesse de conduction dans cette fibre était de 19 m/sec; b': même enregistrement que b mais avec une amplification plus faible (voir le texte).

très limitée. Seule la pression au voisinage du bord externe du muscle au niveau de l'entrée du nerf a activé en effet cette fibre (voir Fig. 13).

La Fig. 14 illustre le comportement d'une fibre qui paraît bien être connectée avec un organe tendineux de Golgi, puisqu'elle a été activée par l'étirement (tracé 1), qu'elle a présenté une décharge

de fréquence élevée, pendant la contraction du soléaire (tracé 2) et que la compression exercée sur le tendon à la partie supérieure par un poids de 50 g sur 12 mm² a provoqué une décharge de fréquence élevée (tracé 3), qui 40 sec après son début (tracé 4) n'est pas encore complètement adaptée. La stimulation électrique de ce point a fait apparaître le potentiel d'action de cette fibre dans un filament radiculaire (tracé c). La comparaison du temps de latence de cette réponse avec celle obtenue en stimulant le nerf à son entrée dans le muscle (tracé d) montre que la vitesse de conduction de cette fibre dans son trajet intra-musculaire, 11,6 m/sec, était du même ordre de grandeur que celle qu'elle avait dans son trajet entre le musclé et le racines dorsales (19 m/sec).

Parmi les 22 fibres étudiées dans cette seconde partie, aucune fibre activée par des récepteurs à adaptation rapide situés au voisinage de l'insertion du muscle soléaire sur la tête du péroné (voir section I, 3) n'a été rencontrée.

DISCUSSION

L'ensemble de nos résultats montre que la très grande majorité des fibres III sont activées par des récepteurs sensibles à la pression. Sur 127 fibres uniques du groupe III étudiées, 99 en effet innervaient des presso-récepteurs, et 13 fibres seulement innervaient des récepteurs sensibles à l'étirement.

Nos résultats sont essentiellement en accord avec ceux que Paintal (22) a obtenu sur des fibres du groupe III provenant de muscles soléaire, gastrocnémiens, tibiaux antérieurs, préparées dans les nerfs musculaires eux-mêmes. Cet auteur a trouvé également que la majorité des fibres III sont connectées à des presso-récepteurs et qu'un petit nombre seulement de ces fibres sont en rapport avec des récepteurs sensibles à l'étirement. Il semble que nous ayons observé en plus grand nombre dans notre travail des récepteurs à adaptation lente et que par contre le nombre de fibres activées au cours de la contraction soit plus élevé dans le travail de Paintal (22).

Le mode d'activation de 15 fibres n'a pu être déterminé. Il n'est pas possible de dire si ces fibres innervaient des presso-récepteurs que l'on n'a pas su stimuler d'une manière adéquate ou si les récepteurs de ces fibres avaient une sensibilité d'une autre nature, thermique ou chimique.

Si la pression est bien le stimulus adéquat de la majorité des récepteurs innervés par les fibres III, les diverses modalités d'activation de ces récepteurs ainsi que les réponses très différentes que nous avons mis en évidence montrent que les presso-récepteurs innervés par les fibres III ne constituent pas un groupe homogène. Il est très vraisemblable que l'on trouve parmi ces récepteurs des formations de structures et de propriétés différentes. Les formations nerveuses situées soit à l'intérieur, soit autour des muscles et des tendons, innervées par des fibres myélinisées fines, susceptibles par conséquent d'être des fibres du groupe III, sont de plusieurs types (voir 23, 24, 29). On peut ranger parmi elles: *a*) des corpuscules de Pacini typiques. Toutefois ces corpuscules sont rares et il semble que la plupart d'entre eux soient innervés par des fibres d'un diamètre supérieur à 4μ ; *b*) des corpuscules paciniformes (10, 26, 27, 7, 13, 1, 28). Ces corpuscules qui sont d'une taille très inférieure à celle des corpuscules de Pacini typiques sont trouvés en abondance dans le tissu conjonctif péri-musculaire et péri-tendineux, en particulier dans la zone de transition entre la partie charnue du muscle et le tendon. Certains corpuscules paciniformes ont des rapports étroits avec les organes tendineux (2, 7, 26, 27). On trouve ces derniers par groupe de quelques unités à l'extérieur de la capsule des organes tendineux, leur grand axe parallèle à celui des tendons primaires. Barker, Ip et Pang (2) ont constaté que sur 748 organes tendineux appartenant à divers muscles du membre postérieur chez le chat, 107, c'est-à-dire 14,3% d'entre eux, étaient intimement associés avec des corpuscules paciniformes. Quelques corpuscules paciniformes sont situés sous les aponévroses musculaires et dans le muscle lui-même. Parmi les corpuscules paciniformes, certains sont de la variété Golgi-Mazzoni; *c*) des ramifications amyéliniques libres plus ou moins longues qui sont des branches d'axones myélinisés fins. On les trouve autour des organes tendineux (12, 26, 27, 28, 30) et dans le muscle lui-même (9; Couteaux, communication personnelle). Ces dernières se terminent dans le tissu conjonctif ou à la surface des fibres musculaires.

Les rapprochements que l'on peut faire entre ces diverses formations et les types de réponses que nous avons observés ne peuvent être qu'assez hypothétiques.

Les fibres activées par des récepteurs à adaptation rapide, sensibles à la pression légère exercée au voisinage de l'insertion du muscle soléaire sur la tête du péroné, qui sont le siège de bouffées

d'influx au début et à la fin de l'étirement musculaire (section I, 3), pourraient être connectées à des corpuscules de Pacini. Les réponses observées dans ces fibres sont en effet semblables à celles que l'on obtient dans des fibres innervant des corpuscules de Pacini typiques.

La nature histologique des récepteurs activés par la compression plus ou moins forte de la jonction musculo-tendineuse ne peut pas être identifiée avec certitude malgré cette indication topographique, parce que l'on trouve dans cette région deux types au moins de formation sensitives, des corpuscules paciniformes et des réseaux amyéliniques.

Weddell et Harpman (30) avaient constaté que des fibres « accessoires » fines, myélinisées ou amyéliniques, fournissaient des ramifications libres et variqueuses qui entouraient les organes tendineux et remontaient vers les fibres musculaires (structures correspondant vraisemblablement aux plexus amyéliniques de Ruffini, 26, 27). Rapprochant cette observation histologique du fait que la compression forte de la zone de jonction musculo-tendineuse est, chez l'Homme, douloureuse, ces auteurs voient dans ce réseau amyélinique les structures responsables de cette douleur. Ces conclusions, probablement exactes, ne nous paraissent pas cependant être entièrement justifiées puisque l'on trouve aussi dans cette région des corpuscules paciniformes en grand nombre soit dans le tissu conjonctif péri-musculaire, soit chez le chat au moins, à proximité immédiate des organes tendineux.

Les fibres qui sont activées par la compression d'une région très étendue du muscle posent un problème particulier, puisque les preuves exposées dans la section II, 3, autorisent à penser qu'elles sont en rapport avec des formations réceptrices distribuées d'une manière diffuse dans le muscle. Il se pourrait que ces formations soient les branches amyéliniques d'un axone myélinisé fin plus ou moins longues, qui cheminent dans les cloisons intramusculaires ou autour des fibres musculaires (9) et qui forment entre elles un réseau très lâche d'où partent des ramifications terminales indépendantes. Couteaux (communication personnelle) a observé des formations intra-musculaires qui, à cause de leur distribution dans le muscle, pourraient rendre compte de la zone d'activation très étendue de certaines fibres du groupe III. Ce sont de longues ramifications amyéliniques qui proviennent d'un même axone myélinisé fin, comme les lanières d'un fouet dont le manche serait la fibre myélinique fine.

La présence parmi les fibres du groupe III d'origine musculaire de fibres de la douleur paraît être bien démontrée. Heinbecker, Bishop et O'Leary (11) ont observé que la stimulation d'un nerf musculaire, chez l'homme, ne devient douloureuse que lorsque le seuil de stimulation de ces fibres est atteint. Chez l'homme également, la douleur provoquée par la stimulation électrique des enveloppes musculaires diminue de la même manière que la douleur provoquée par la piqûre de la peau au cours du développement d'un bloc de conduction par compression du bras à l'aide d'un brassard sphygmomanométrique (17). Or on sait que la douleur par piqûre de la peau, qui sert d'élément de référence dans ces expériences, est transmise par des fibres appartenant au groupe III (fibres appelées également fibres δ).

Paintal (22) en outre a montré que l'injection intra-musculaire, chez le chat, de quantités minimes de solution de chlorure de sodium à 6%, injections qui chez l'homme sont extrêmement douloureuses (19), activait pendant plusieurs minutes des fibres du groupe III. Cette observation prend sa valeur du fait que, selon cet auteur, les récepteurs en rapport avec les fibres de grand diamètre ne sont pas activés par de semblables injections.

Enfin nous avons observé, ainsi que Paintal (22), que la compression de la jonction musculo-tendineuse, manœuvre dont on sait qu'elle peut être douloureuse chez l'homme, active des fibres III. Cette observation ne constitue pas en elle-même une preuve du rôle des fibres III dans la douleur puisque la compression du muscle active également des récepteurs fusoriaux et des organes tendineux de Golgi. Néanmoins comme la stimulation des fibres de grand diamètre, qui innervent ces récepteurs-là, n'est pas douloureuse chez l'homme (11), il est possible d'en déduire que la douleur par compression des muscles est consécutive, au moins en partie, l'activation de récepteurs innervés par des fibres III.

Il est très vraisemblable que les fibres III ne sont pas en totalité des fibres de la douleur, ne serait-ce que parce que dans beaucoup de cas la pression nécessaire pour activer les récepteurs innervés par ces fibres est très faible. Il est probable que ces récepteurs doivent, à côté de leur rôle réflexe, participer à l'élaboration de la sensibilité musculaire et fournir des informations sur la valeur et les changements de la pression intra-musculaire, que ceux-ci résultent d'une compression exercée à travers la peau ou bien de l'activité musculaire elle-même.

RÉSUMÉ

Une étude des récepteurs musculaires innervés par des fibres afférentes myélinisées dont le diamètre est compris entre 4 et 1 μ , fibres du groupe III, a été faite en deux parties.

Dans la première partie, le mode d'activation de 105 fibres uniques préparées dans des filaments de racines dorsales, provenant de muscles solaires et gastrocnémiens latéraux, chez le chat, a été recherché, ces muscles étant laissés dans leur environnement normal.

La grande majorité des fibres du groupe III étudiées innervait des récepteurs qui étaient sensibles à la pression et peu ou pas sensibles à l'étirement. Les différentes modalités de pression utilisées pour activer ces presso-récepteurs et les différents types de réponse observés dans les fibres permettent de distinguer plusieurs groupes principaux:

- 1) Fibres activées par des récepteurs à adaptation lente, situés à la jonction musculo-tendineuse.
- 2) Fibres activées par des récepteurs à adaptation lente, situés de façon diffuse dans la plus grande partie du corps musculaire.
- 3) Fibres activées par des récepteurs à seuil bas et à adaptation rapide, situés au voisinage de l'insertion du solaire sur la tête du péroné.
- 4) Fibres activées par des récepteurs localisés à la surface du muscle.

Dans la deuxième partie, les propriétés de récepteurs innervés par 22 fibres du groupe III du muscle solaire exposé, ont été étudiées en détail et le champ de réception de ces fibres a été déterminé. Certaines fibres du groupe III ont un champ d'activation extrêmement vaste et paraissent être activées par des presso-récepteurs annexés à la même fibre.

Un nombre restreint de fibres, 13 sur un total de 127, était activé par des récepteurs sensibles à l'étirement, probablement fuscaux neuro-musculaires ou organes tendineux.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARKER, D. Some results of a quantitative histological investigation of stretch receptors in limb muscles of the cat. *J. Physiol.*, 149: 7-9 P, 1959.
2. BARKER, D., IP, M. and PANG, M. Receptors in muscle other than muscle-spindles. In preparation.

3. BESSOU, P. et LAPORTE, Y. Activation des fibres afférentes myélinisées de petit calibre d'origine musculaire (fibres du groupe III). *C. R. Soc. Biol., Paris*, 154: 1093-1096, 1960.
4. BESSOU P. et LAPORTE, Y. Activation des fibres afferentes myelinisées de petit calibre d'origine musculaire (fibres du groupe III). *J. Physiologie*, 52: 19-20, 1960.
5. BESSOU, P. and LAPORTE, Y. Some observations on receptors of the soleus muscle innervated by group III afferent fibres. *J. Physiol.*, in press.
6. BRADLEY, K. and ECCLES, J. Analysis of the fast afferent impulses from thigh muscles. *J. Physiol.*, 122: 462-473, 1953.
7. CATTANEO, A. Organes nerveux musculo-tendineux, leurs conditions normales et leur manière de se comporter après la section des racines nerveuses et des nerfs spinaux. *Arch. ital. Biol.*, 10: 337-357, 1888.
8. COOPER, S. The secondary ending of muscle spindles. *J. Physiol.*, 149: 27-28 P, 1959.
9. FEINDEL, W., WEDDELL, G. and SINCLAIR, D. Pain sensibility in deep somatic structures. *J. Neurol.*, 11: 113-117, 1948.
10. GOLGI, C. Sui nervi dei tendini dell'uomo e di altri vertebrati e di un nuovo organo nervoso terminale musculo tendineo. In *Opera omnia*, Milano, U. Hoepli, 1: 171-178, 1903.
11. HEINBECKER, P., BISHOP, G. and O'LEARY, J. Functional and histologic studies of somatic and autonomic nerves of man. *Arch. Neurol. Psychiat., Chicago*, 35: 1233-1255, 1936.
12. HINES, M. and TOWER, S. Studies on the innervation of skeletal muscles. *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 42: 264-317, 1928.
13. HORSLEY, V. Short note on sense organs in muscle and on the preservation of muscle spindles in conditions of extreme muscular atrophy, following section of the motor nerve. *Brain*, 20: 375-376, 1897.
14. HUNT, C. Relation of function to diameter in afferent fibres of muscle nerves. *J. gen. Physiol.*, 38: 117-131, 1954.
15. HUNT, C. and KUFFLER, S. Stretch receptor discharges during muscle contraction. *J. Physiol.*, 113: 298-315, 1951.
16. HURSH, J. Conduction velocity and diameter of nerve fibres. *Amer. J. Physiol.*, 127: 131-139, 1939.
17. LANDAU, W. and BISHOP, G. Pain from dermal, periosteal and fascial endings and from inflammation. *Arch. Neurol. Psychiat., Chicago*, 69: 490-504, 1953.
18. LAPORTE, Y. et BESSOU, P. Étude des sous-groupes lent et rapide du groupe I (fibres afférentes d'origine musculaire de grand diamètre), chez le Chat. *J. Physiologie*, 49: 1025-1037, 1957.
19. LEWIS, T. *Pain*. New-York, McMillan, pp. 192, 1942.
20. LLOYD, D. and CHANG, H. Afferent fibres in muscle nerves. *J. Neurophysiol.*, 11: 199-208, 1948.
21. MERTON, P. Slowly conducting muscle spindle afferents. *Acta physiol. scand.*, 29: 87-88, 1953.
22. PAINTAL, A. Functional analysis of group III afferent fibres of mammalian muscles. *J. Physiol.*, 152: 250-270, 1960.
23. REGAUD, Cl. Les terminaisons nerveuses et les organes nerveux des tendons, de leurs gaines, des enveloppes conjonctives musculo-tendineuses, du périoste et des tissus articulaires. *Rev. gén. Histol.*, 2: 583-689, 1907.
24. REGAUD, Cl. et FAVRE, M. Les terminaisons nerveuses et les organes nerveux sensitifs des muscles striés squelettaux. *Rev. gén. Histol.*, 1: 1-122, 1904.
25. REXED, B. and THERMAN, P. Calibre spectra of motor and sensory nerve fibres to flexor and extensor muscles. *J. Neurophysiol.*, 11: 133-140, 1948.
26. RUFFINI, A. Sur un réticule nerveux spinal et sur quelques corpuscules de Pacini qui se trouvent en connexion avec les organes musculo-tendineux du Chat. *Arch. ital. Biol.*, 18: 101-105, 1893.

27. RUFFINI, A. Sopra due speciali modi d'innervazione degli organi di Golgi, con riguardo speciale alla struttura del tendinetto dell'organo musculo-tendineo ed alla maniera di comportarsi delle fibre nervose vasomotorie nel perimisio del gatto. Considerazioni fisiologiche sul senso specifico muscolare. *Ric. Lab. Anat. norm. R. Univ. Roma*, 6: 231-253, 1898.
28. STILWELL, D. The innervation of tendons and aponeuroses. *Amer. J. Anat.*, 100: 289-317, 1957.
29. TIEGS, O. Innervation of voluntary muscle. *Physiol. Rev.*, 33: 90-144, 1953.
30. WEDDELL, G. and HARPMAN, J. The neurohistological basis for the sensation of pain provoked from deep fascia, tendon and periosteum. *J. Neurol.*, 3: 319-328, 1940.

THE ROLE OF LIMBIC SYSTEM IN PRODUCING MODIFICATIONS OF SPINAL REFLEXES

R. EMMERS¹

Department of Psychology, Syracuse University, Syracuse, N.Y., U.S.A.

INTRODUCTION

In recent years it has been demonstrated that some structures of the limbic system are capable of modifying somatomotor activity. Smith (19), Kaada, Jansen, and Andersen (12), and Kaada, Andersen, and Jansen (13) have reported initiation or cessation of various gross somatic responses to the stimulation of the limbic cortex, the hippocampal formation, and the amygdaloid nuclei. Others, notably Hodes, Peacock, and Heath (10), Peacock and Hodes (16), Austin and Jasper (1), and Kaada (11), have found sites in various portions of the limbic structures which facilitate or inhibit spinal reflexes. Although in the latter study Kaada presented some analysis of the facilitatory and inhibitory effects, most of the experiments have used methods which preclude any evaluation of these effects with respect to specific reflex mechanisms. Such an evaluation was attempted in the present study. It was designed to obtain systematic and detailed information about the influence which different limbic structures can exert on the ventral root (VR) discharges of the extensor and flexor reflexes.

The limbic system, as reviewed by Brady (3), comprises the allocortex (hippocampus and pyriform lobes), the juxtalallocortex

¹ This work was done during the tenure of a NINDB, NIH, USPHS post-doctoral fellowship by the author, presently at the Neurophysiology Laboratory, University of Wisconsin Medical School, Madison 6, Wis. It was aided in part by a grant B-776 of the same institution. Thanks are due to Dr. W. J. S. Krieg of Northwestern University School of Medicine for introducing the author to the stereotaxic and histologic techniques which were invaluable not only in the present study but also in his previous work.

(cingulate gyrus, presubiculum, and frontotemporal cortex), and certain subcortical structures which are related to the allo-and the juxtalallocortex (amygdaloid complex, septal region, and some thalamic and hypothalamic nuclei). Besides these cellular masses, the main fiber bundles which interconnect them (fornix, mammillothalamic tracts, and others) are usually included in the system.

In the present study, attention was directed to two more or less separate complexes of the limbic system, namely: 1) the hippocampus - fornix - mammillary bodies - mammillothalamic tracts - anterior thalamic nuclei - cingulate gyrus complex, and 2) the pyriform cortex - amygdala - stria terminalis - hypothalamus and septum complex. It was found that structures related anatomically were also to some extent uniform in their influence on spinal reflexes.

METHODS

Animals. — To insure some uniformity in the brain dimensions of the animals for precise stereotaxic work, male hooded rats weighing between 430 and 470 g were selected for the experiment. They were obtained from the local colony and their physical condition was excellent. For various technical reasons, however, 9 of the 31 animals used had to be excluded from the experiment before its completion.

Stereotaxic technique. — Bipolar stainless steel stimulating electrodes were introduced into certain portions of the limbic structures by means of the Krieg-Johnson stereotaxic apparatus. Electrodes when introduced at certain slopes, could be placed in such a position that they could pass through some fiber bundles and nuclear masses to be stimulated for a relatively long distance. The anterior-posterior (AP) slope values at which the electrodes were introduced into the brain are given in Fig. 1; the left-right (LR) slopes are shown on the seven cross-sections cut at the corresponding AP slopes. For example, electrode placements at the coronal level shown in Fig. 2 B were made at several LR slope values; some of the electrode tracks crossed the midline to cut into the fornix for as long a distance as possible. The AP slope values, however, remained the same for all electrode placements at this coronal level as indicated in Fig. 1 by the slanted dotted line which cuts across the AP scale at 60.6. This AP slope was also the one at which the section of Fig. 2 B was cut.

Surgical preparation. — Under light ether anaesthesia the trachea of the animal was cannulated with a cannula designed by Wayner (21) for the administration of artificial respiration. The peroneal vein of the left hind leg was cannulated for a transfusion of blood and an infusion of Flaxedil. Laminectomy and a partial craniotomy was performed after which the animal's head was placed in the stereotaxic instrument and its body was fixed to a rigid support by means of clamps attached to the vertebral column. All spinal roots below L₅ on both sides of the cord and I_{4,5} on the left side were cut. The ventral root (VR) of L₅ on the right side was prepared for recording discharges of the peroneal and the gastrocnemius reflexes of the right hindleg. After the peroneal and the gastrocnemius nerves were exposed for stimulation, ether was discontinued and the animal

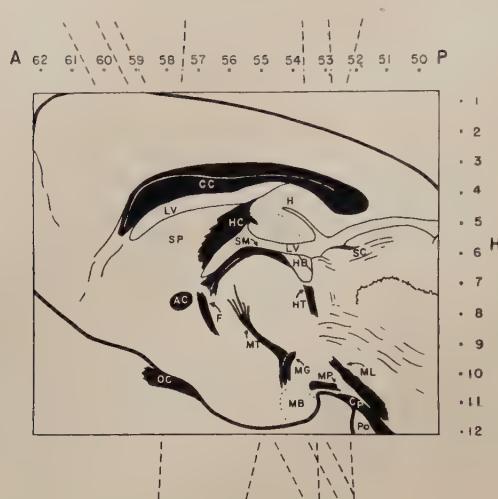


Fig. 1.—Anterior-posterior (AP) stereotaxic dimensions of cross-sections shown in Figs. 2-4.

A drawing of a Weil stained longitudinal section showing a portion of the rat brain. Numbers in the horizontal and the vertical rows denote scale units of the anterior-posterior (AP) and the horizontal (H) dimension of the Krieg-Johnson stereotaxic instrument. The section was cut close to the midline, and the sagittal plane at 84.0 of the left-right (LR) dimension defines this section. The dotted lines above and below the section indicate the AP level and the anterior-posterior slope (APS) at

which the sections of Figs. 2 A - 4 K were obtained. Symbols in this and following figures: AC, anterior commissura; AM, amygdala; C, cingulum; CC, corpus callosum; CG, central gray matter; CP, cerebral peduncle; F, fornix; FM, fimbria; H, hippocampus; HB, habenula; HC, hippocampal commissura; HT, habenulo-peduncular tract; LG, lateral geniculate; LV, lateral ventricle; MB, mammillary body; MFB, medial forebrain bundle; MG, mammillo-tegmental tract; MGE, medial geniculate; ML, medial lemniscus; MP, mammillary peduncle; MT, mammillo-thalamic tract; OC, optic chiasma; OL, olfactory tract; OT, optic tract; P, pyriform cortex; PC, posterior commissura; PO, pons.; SC, superior colliculus; SP, septum; SM, stria medullaris; ST, stria terminalis; TD, tegmental decussations; 3v, third ventricle.

received 3.5 ml of whole blood diluted in 0.5 ml of physiological saline solution. Approximately 30 minutes later, Flaxedil was slowly infused into the peroneal vein and the animal was maintained on artificial respiration.

Although ether was discontinued 30 minutes before the recording session began, preliminary experimentation indicated that the residual effects of ether, when administered during the surgery for 2 hours, were sufficiently strong to keep the animal under light general anesthesia for the entire recording session lasting from 3 to 4 hours.

Experimental procedure.—Neural activity induced in the reflex paths by two Grass stimulators (model S4B) was visualized on a type 532 Tektronix oscilloscope triggered synchronously with the stimulation of the nerves and the action of a Grass kymograph camera. Stimulation of the peroneal and the medial and lateral gastrocnemius nerves as well as the recording from the VR was done under paraffin oil by means of chlorided silver electrodes. For the stimulation of sites in the limbic structures, bipolar needle electrodes were constructed. They were prepared from stainless steel beeding needles which were electropointed to a diameter of approximately $60\ \mu$ for a distance of 10 mm according to a method developed by Grundfest and his colleagues (9), and were insulated, except for approximately $100\ \mu$ at the tips, with Epoxylite enamel. When cemented in a lucite holder, the distance between the tips of the electrodes measured 0.3 mm.

The nerves were stimulated with single square wave pulses of 0.1 msec duration. Sixty cycle alternating current, however, proved to be a more effective stimulus for the limbic structures than square wave pulses, although a number of combinations of frequency, duration, and intensity of such pulses were tried. Alternating current for this purpose was obtained from an Hewlett-Packard audio-oscillator with an output range between zero and 24 V when set at the frequency of 60 cycles/sec.

The peroneal nerve was stimulated with one stimulator, the medial and the lateral gastrocnemius nerves with another. The gastrocnemius nerves were stimulated together to produce a more stable reflex discharge. The nerves were stimulated once every second or once every three seconds and the stimulus intensity was adjusted to produce a maximal afferent input for the monosynaptic discharge. As soon as a well developed reflex from both the peroneal and the gastrocnemius nerves was obtained, the bipolar electrodes were introduced into the brain at one of the seven planes as shown in Fig. 1. At each millimeter along the H dimension, beginning at the cortex, a continuous stimulus was applied for 20 to 30 seconds at approximately 3 minute intervals and the effect of this stimulation on the VR discharges of either the peroneal or the gastrocnemius nerves was recorded. The intensity of brain stimulus was less than 100 μ A to limit its spread. After the electrodes had been pushed millimeter by millimeter down to the base of the skull, they were withdrawn and were inserted in another more posteriorly located cross-sectional plane. The order of these electrode placements was systematically varied from animal to animal and not more than three such placements were made in any one preparation. The accuracy of the electrode placements in a predetermined position was always verified histologically.

RESULTS

A detailed analysis of the results is presented in Figs. 2 A to 4 K. Each of these figures depicts cross-sections of the rat brain cut at the levels as indicated by the seven dotted lines in Fig. 1. The symbols placed on various portions of the cross-sections denote the effects which were observed on the reflex discharges during the stimulation of the sites thus marked. Since, however, the data of each cross-section is a summary of results obtained on several different preparations with a slight variable error in the electrode placements, such a representation of the results is necessarily semischematic. The borderline of each site characterized by a particular symbol should not be thought as being of the size of the symbol itself but somewhat larger; the symbol indicates only the focus of stimulation. It will be noted that Figs. 2 A to 3 F consist of two anatomically identical cross-sections while only single cross-sections are shown in Figs. 4 J and 4 K. The double cross-sections were needed to illustrate the condition in which one and the same brain site was found capable of modifying the peroneal reflex in a different pattern than it modified

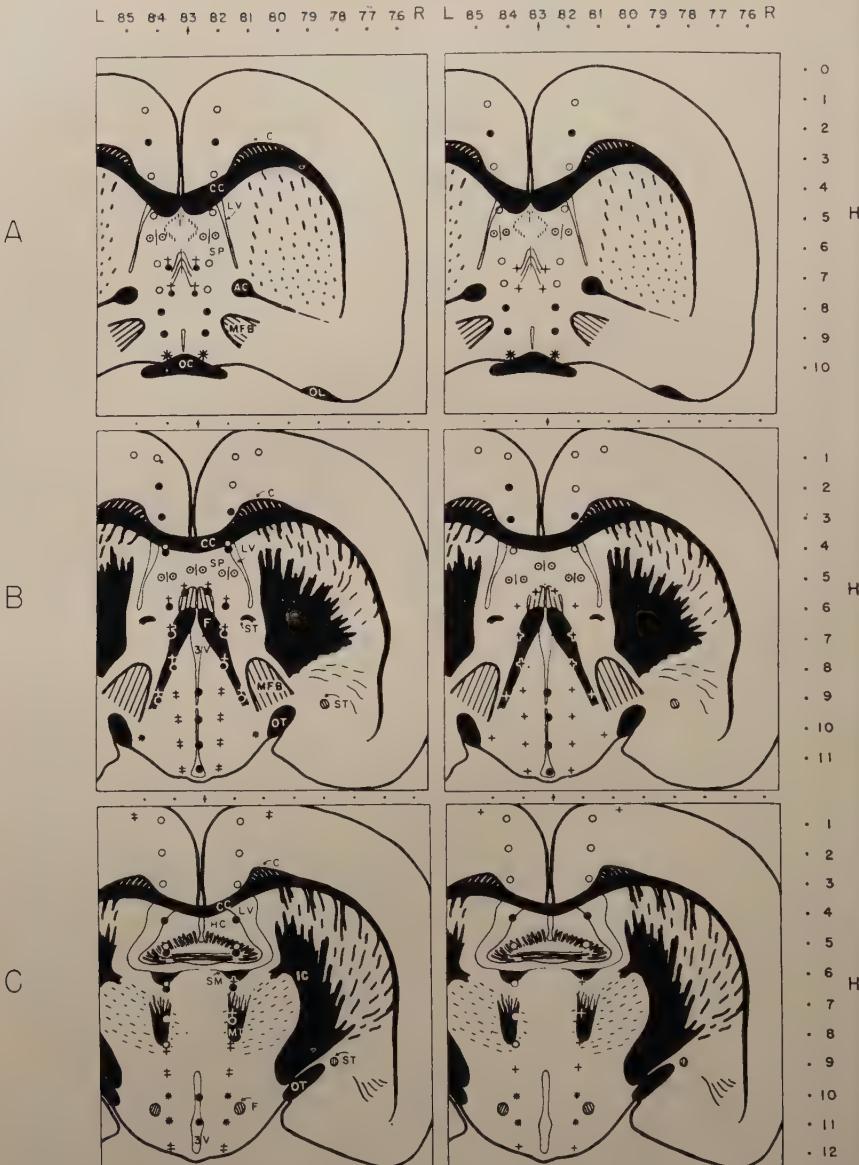


Fig. 2. — Cross-sectional maps of the sites stimulated, and their effects on spinal reflexes.

Drawings of Weil stained cross-sections of the rat brain obtained at AP 57.5 (A), AP 60.6 (B), and AP 59.5 (C). Both drawings of A, B and C are identical, except for the symbols placed at various sites of the brain structures. Symbols in the drawing on the left side mark sites which modified the peroneal reflex in definite patterns; symbols in the drawing on

the gastrocnemius reflex. Single cross-sections for Figs. 4*J* and 4*K* seemed adequate because the sites which produced such dissimilar effects could be readily interpreted without the aid of double representation.

Except for one particular effect, all effects on the peroneal and the gastrocnemius reflexes were assessed against the mean amplitude of 3 to 5 discharges of VRs obtained immediately before the onset of the conditioning stimulus. With a maximal afferent stimulation, variability of the amplitude of the synchronous VR discharges was slight and changes in this amplitude during the administration of the conditioning stimulus were readily observable. If a conditioning stimulus produced an increase in the amplitude of the reflex discharge, the site of stimulation was characterized as a facilitatory site and was marked with a symbol + on the corresponding cross-section. If a conditioning stimulus decreased or abolished the reflex discharge, the site was marked with a symbol • for its partial or complete inhibitory action. Other sites, when stimulated, initiated spikelike discharges in the VR independently of nerve stimulation. Such sites were marked with an asterisk *. Stimulation of other sites had no observable effect on the reflex discharge, although the stimulus intensity was increased to values near 100 μ A, an intensity at which active sites modified the reflex quite readily; these sites can be identified by the symbol O on the cross-sections.

Such a simple scheme of symbols was well suited for a description of modifications occurring in the VR discharges of the gastrocnemius reflex which is usually characterized by a single synchronous spike-like discharge involving only one synapse. Ventral root discharges of the peroneal reflex, however, consist of at least two components, namely, a monosynaptic synchronous spike-like discharge and a less synchronous group of discharges following the synchronous discharge by several milliseconds, the latter being relayed most likely over polysynaptic paths. In order to describe modifications of one or

the right, mark corresponding sites which modified the gastrocnemius reflex. Modifications of the peroneal reflex are characterized by a double sign symbol at some sites on the cross-sections. In all such symbols, the upper sign characterizes a modification of the monosynaptic component; the lower sign, a modification of the polysynaptic component of this reflex. A single sign symbol indicates that both components of the peroneal reflex were modified in like manner. The gastrocnemius reflex is characterized only for its monosynaptic discharge. Additional meaning of the symbols is given in the text.

L 95 84 83 82 81 80 79 78 77 76 R L 85 84 83 82 81 80 79 78 77 76 R



E



F

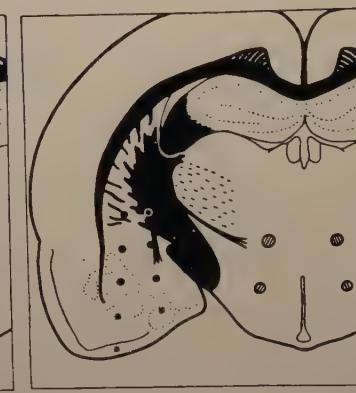


Fig. 3. — Cross-sectional maps of the sites stimulated, and their effects on spinal reflexes.

Drawings of Weil stained cross-sections of the rat brain obtained at AP 58.9 (D) and AP 52.2 (E, F). Arrangement of the cross-sections and the meaning of the symbols are the same as in Fig. 2.

the other component of the peroneal reflex independently, double-sign symbols were used. In this scheme, the upper sign of the symbol denotes changes in the monosynaptic component of the reflex; the lower sign describes changes in the polysynaptic component. For example, if the amplitude of the monosynaptic component was augmented with concomitant decrease in the amplitude of the polysynaptic component, a symbol \pm was used to characterize the

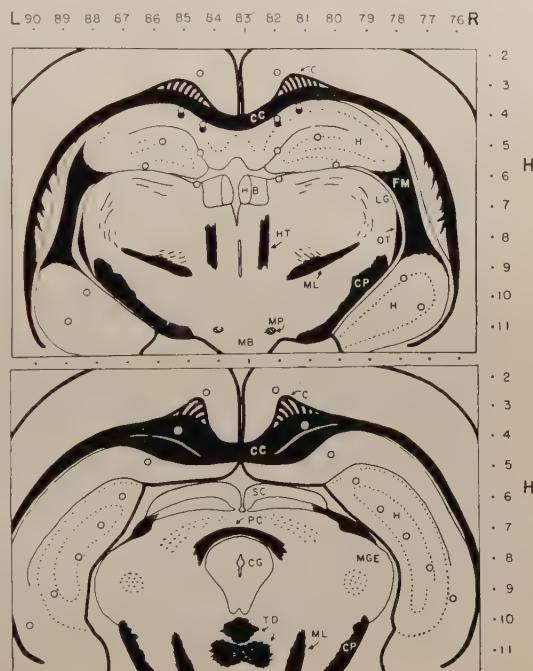


Fig. 4. — Cross-sectional maps of the sites stimulated, and their effects on spinal reflexes.

Drawings of Weil stained cross-sections of the rat brain obtained at AP 53.7 (J) and AP 52.8 (K). Meaning of the symbols are the same as in Fig. 2. Both reflexes are represented on each drawing.

site of stimulation. However, if both components of the peroneal reflex were inhibited or, if no effect on the reflex discharges could be observed at all, a single-sign symbol (• and ○) was employed to conserve space.

Sample records illustrating •, \pm , and \mp type modifications of the peroneal reflex and the corresponding • and + type modifications of the gastrocnemius reflex are presented in Fig. 5.

The effect which was not assessed against the mean amplitude discharges obtained immediately before the onset of the conditioning stimulus, is illustrated in Figs. 6 and 7. An examination of these illustrations will readily reveal that the evaluation of the effects as

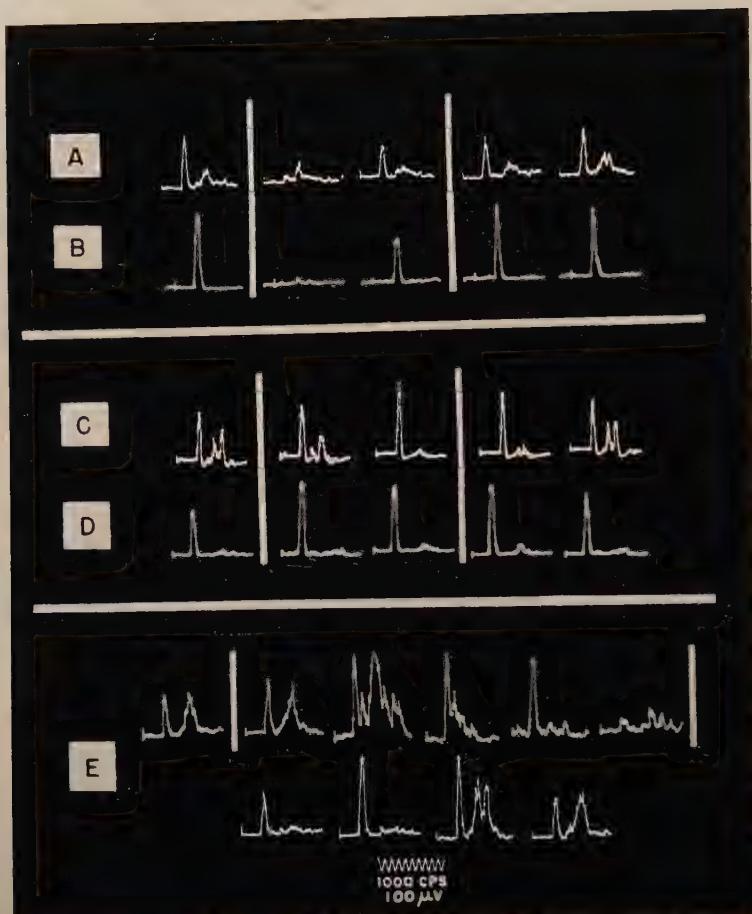


Fig. 5. — Records illustrating •, +, +, and ± effects.

L_5 VR discharges of the peroneal (A, C, E) and the lateral and medial gastrocnemius reflexes (B, D). The vertical bars separate frames taken before, during, and after the administration of conditioning stimulus. For illustrations A, B, C, and D, frames were selected at 3 and 6 second intervals from each vertical bar of separation. A: inhibition of both monosynaptic and polysynaptic components of the peroneal reflex. B: similar inhibition of the gastrocnemius reflex. Conditioning stimulus for either effect was applied at AP 59.5, LR 82.1, H 4.1 (a site near the lateral ventricle, Fig. 2 C). This and closely similar modifications of the reflexes are characterized by the symbol • on the cross-sectional maps. C: facilitation of the monosynaptic and simultaneously a partial inhibition of the polysynaptic component of the peroneal reflex. D: facilitation of the gastrocnemius reflex. Conditioning stimulus for either effect was applied at AP 60.6, LR 84.4, H 9.0 (column of fornix, Fig. 2 B). Symbols: + for the peroneal, + for the gastrocnemius reflex. E: facilitation of both monosynaptic and polysynaptic components of the peroneal reflex when a relatively low intensity conditioning stimulus was applied at AP 60.6, LR 82.4, H 11.5 (a site in the hypothalamus,

previously described, would be inadequate in this case. Although a statistical analysis would show a decrease in the amplitude of the monosynaptic reflex discharges during brain stimulation as compared with the mean amplitude of these discharges immediately previous to the administration of the conditioning stimulus, no analysis would be made of another, perhaps a more important change in the VR discharges. From the illustrations which present continuous records, it should be apparent that during the administration of the conditioning stimulus the amplitude of the VR discharges was much less variable than the amplitude of the VR discharges of the same reflex immediately before or after the administration of the conditioning stimulus. With maximal afferent stimulation the initial variability in amplitude of the reflex discharges was slight, and therefore the effect was less pronounced. In fact, one could easily overlook it completely and assume that the stimulated sites had no effect on the reflex responses. If the afferent input was slightly reduced, however, the effect was obvious. The reduction in the intensity of the nerve stimulation, although it produced fluctuation in the VR discharges, did not change the amplitude of the afferent input as indicated by the records obtained simultaneously from the corresponding dorsal root (DR) of the lumbar segment. This type of effect, symbolized by \odot/\odot on the cross-sections, was usually more pronounced with respect to the peroneal than the gastrocnemius reflex.

A total of 164 sites were tested for their effects on the peroneal and the gastrocnemius reflexes. A simple analysis of the sites as to their effects on the peroneal reflex revealed the following: 62 sites had no effect on the reflex (\circ); 30 sites inhibited both reflex components (\cdot); 21 sites facilitated both monosynaptic and polysynaptic reflex components (\pm); 16 sites facilitated the monosynaptic component and simultaneously inhibited the polysynaptic component of the reflex (\mp); 16 sites produced VR discharges (*); 13 sites had no effect on the monosynaptic component but inhibited the polysynaptic component of the reflex (\ominus); 5 sites stabilized and partially inhibited unstable reflex responses (\odot/\odot); 1 site facilitated the polysynaptic component only (\oplus).

Fig. 2 B). Symbol: \mp . Progressively stronger conditioning stimuli (3rd, 4th, 5th and 6th frames) changed facilitation to inhibition with a more pronounced effect on the polysynaptic component of the reflex. This was interpreted as spread of stimulating current toward the 3rd ventricle.

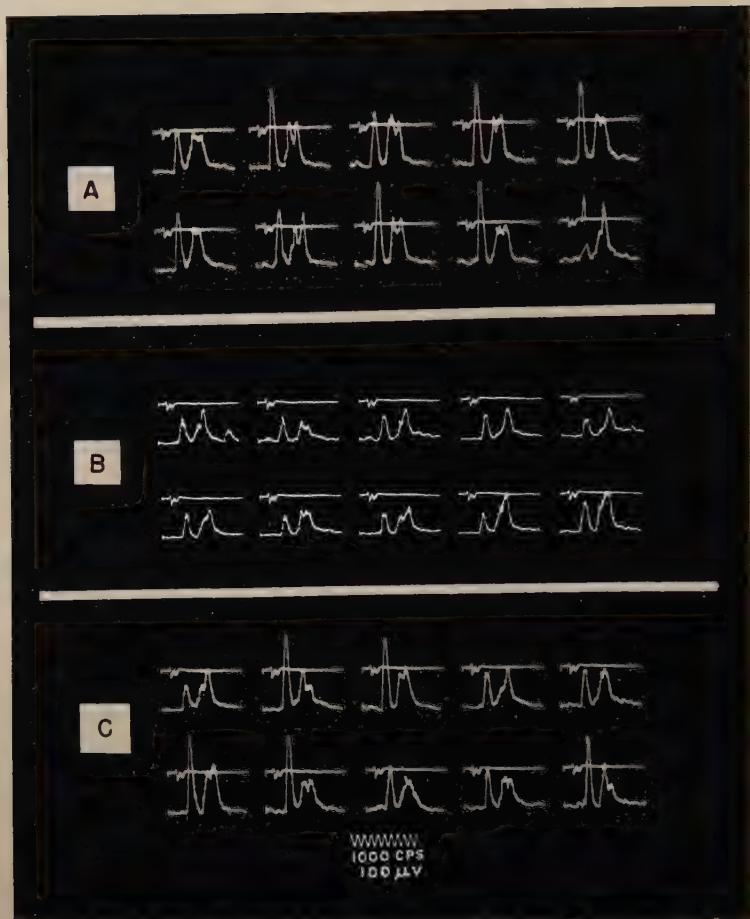


Fig. 6. — Records illustrating \odot/\odot effect on peroneal reflex.

L_5 DR discharges of the peroneal reflex, upper trace. L_5 VR discharges of the same reflex, lower trace. Continuous records. Frames are taken at 3 second intervals. A: before; B: during; C: after the administration of a conditioning stimulus at AP 60.6, LR 83.2, H 4.6 (a site in the septal region, Fig. 2 B). This illustrates a modification of the peroneal reflex characterized by the symbol \odot/\odot on the cross-sectional maps.

Modifications of the gastrocnemius reflex were less complex: 76 sites had no effect on it (\circ); 37 sites facilitated the reflex (+); 32 sites inhibited it (-); 14 sites produced VR discharges (*); 5 sites stabilized and partially inhibited unstable reflex responses (\odot/\odot).

Although no one effect could be assigned to a particular limbic structure exclusively, some suggestions as to the functional signifi-

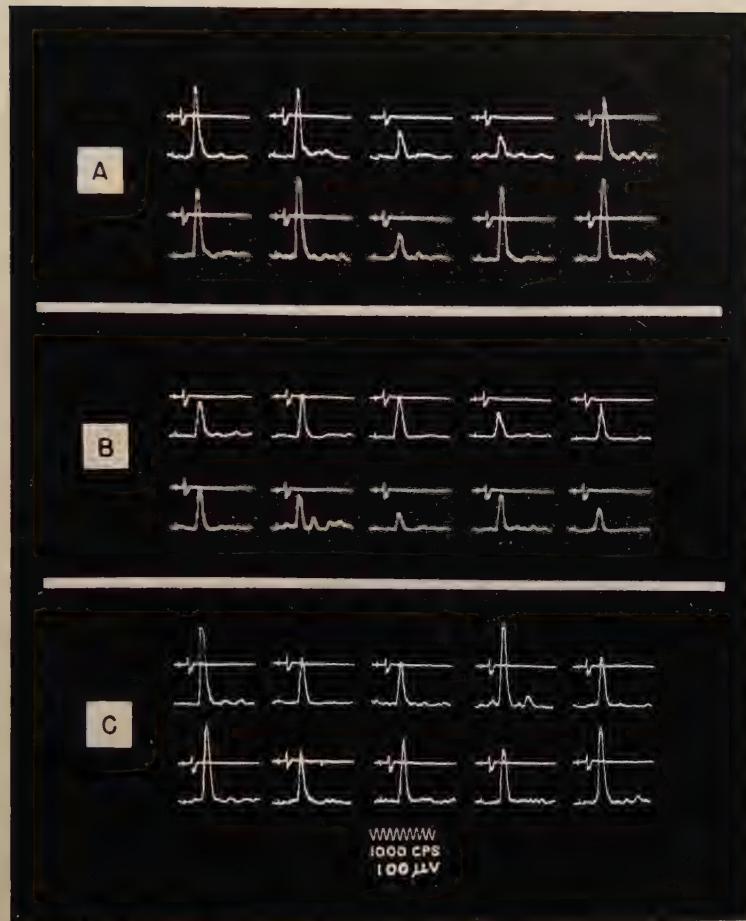


Fig. 7. — Records illustrating \odot/\odot effect on gastrocnemius reflex.

L_5 DR discharges of the lateral and medial gastrocnemius reflex, upper trace. L_5 VR discharges of the same reflex, lower trace. Continuous records. Frames are taken at 3 second intervals. A: before; B: during; C: after the administration of a conditioning stimulus at the same stereotaxic location as in Fig. 6. This illustrates a modification of the gastrocnemius reflex characterized by the symbol \odot/\odot on the cross-sectional maps.

cance of the more prominent structures are listed in Table I. It should be emphasized, however, that the method used in this study was more suited for the analysis of brain sites than the functional mapping of particular neural formations. Therefore, the conclusions presented are highly tentative. Although the effects are for the most part bilaterally symmetrical, exceptions exist. While studying

them, it should be remembered that the right half of the brain in the illustrations is situated on the left side in the animal.

TABLE I. - *Some Structures of the Limbic System Capable of Modifying the Peroneal and the Gastrocnemius Reflexes.*

Structure	Site of Stimulation	Effect on Peroneal Reflex	Effect on Gastrocnemius Reflex
Hippocampus	Ipsilateral or Contralateral	o, o	o
Fornix	Ipsilateral or Contralateral	+	+
Mammillothalamic tracts	Ipsilateral Contralateral	o +	o +
Mammillotegmental tracts	Ipsilateral or Contralateral	-	*
Anterior cingulate cortex	Ipsilateral or Contralateral	., o	., o
Posterior cingulate cortex	Ipsilateral or Contralateral	o	o
Corticomedial amygdaloid nuclei	Ipsilateral Contralateral	., * -	., * -
Basolateral amygdaloid nuclei	Ipsilateral Contralateral	., * o, *	., * ., *
Septal region	Ipsilateral or Contralateral	o/o	o/o
Anterior hypothalamic region	Ipsilateral or Contralateral	-	-
Central and posterior hypothalamic regions	Ipsilateral or Contralateral	±	+

As to the reliability of the data, several factors should be mentioned. First, each brain site characterized by certain effect was tested in at least three preparations with several repetitions in each of these preparations. Second, most effects could be repeated without difficulty not only in the same preparation but also with another animal. Some effects, however, could be observed more readily than others. The + modifications were repeated with a relatively high consistency, while inhibition (.), especially from the cingulate cortex was difficult to repeat. Third, spreading of the current applied to a particular brain site appeared to be reasonably well limited by keeping the intensity of the current below 100 μ A. It was observed

(Fig. 5 E) that approximately 150 μ A strong current was necessary to activate an area 0.5 mm distant from the focus of stimulation. Therefore, it would be reasonable to infer that the stimulated sites and not some other structures nearby were primarily responsible for the obtained effects.

DISCUSSION

In view of the anatomical complexity of the limbic system, the consistency with which the effects could be obtained from particular portions of this system is surprising. Similar effects were usually recorded from several adjacent sites situated in the vicinity of a particular neural formation. Such a patterning of the effects suggested a relationship between a certain type of effect and a morphologic unit, therefore, it appeared logical to describe each neural structure in terms of its effect on spinal reflexes. Table 1 presents such a description in a list form. Since, however, a description of this type rules out all details, some comments are in order.

It is interesting to note that the hippocampal formation did not influence spinal reflexes to any measurable extent, while its chief efferent path, the fornix, appeared to modify the same reflexes in a very definite though complex way. In his thesis, Kaada (11) reported that stimulation of the hippocampal formation had no effect on spinal reflexes but in his later work (12) he and his colleagues found that gross bodily movements could be elicited by stimulating the hippocampus in a waking cat. This finding is definitely incompatible with the notion that the hippocampus is silent with respect to the spinal cord. One should expect that stimulation of the hippocampus would produce results similar to those obtained by stimulating the fornix. It appears that the negative results are due to some technical problems. These are many and varied and they are difficult to solve. Sometimes positive results are dismissed as artifact. Kaada (11) mentioned that spreading of the stimulating current through the ventricular fluid to nearby structures such as the caudate nucleus was responsible for producing inhibition of somatomotor activity during the intended stimulation of the hippocampus. Hodes, Peacock, and Heath (10), however, found inhibitory points absent from medial portion of caudate. Therefore, inhibitory effects obtained from the hippocampus in the study by Kaada, and the partial inhibition of polysynaptic components of the peroneal

reflex obtained in the present experiment should not be completely ignored. Other problems are concerned with the method and the technique of stimulation. It seems likely that stimulation of a 0.05 cubic mm at any one time in the hippocampus would produce only a local disturbance which could not reach the spinal cord. This is probably the reason why negative results were usually obtained in the present study. Conditioning stimuli applied to several sites simultaneously or in a particular sequence might produce a summated discharge with positive results. The sequence in which these stimuli are administered might be of particular importance, since it was observed that the fornix influenced the reflex discharges along a time dimension. During the stimulation of the fornix the latencies of the polysynaptic discharges were decreased to the point of merging with the monosynaptic component of the reflex. Sometimes this process of decreasing the latencies was slow enough to be observed on the oscilloscope in a progressive manner with every VR discharge at one second intervals. Facilitation of the monosynaptic component appeared to result from this merging of the components of the reflex discharges, and consequently, the polysynaptic component sometimes completely vanished. In this case the use of the term "inhibition" appears improper. Gloor (8) has reported changes in latencies of potentials evoked in various subcortical structures by stimulating definite sites in the amygdala. Apparently, the structures of the limbic system are connected by various types of neuronal chains which, when selectively fired, could function as a "timing mechanism". The fibers of the fornix do not appear to be completely homogeneous as to their size; furthermore, they end not only in the mammillary nuclei but also in other subcortical structures. According to Nauta (15), some fornix fibers reach as far caudally as the nucleus of Gudden. This arrangement of neuronal connections is well suited for changing the delay and latency characteristics of the action potentials which, upon reaching the spinal cord, could selectively influence the components of the reflex discharges. In addition, one has to bear in mind that stimulation of the fornix in the intact animal can activate not only the fornix itself but also some other fibers which originate in the septal nuclei and possibly also in the cingulate gyrus. Experiments designed to analyze these matters are needed. The fact that similar effects were obtained from either column of the fornix should not be difficult to understand. Brodal (5) mentions that those fibers

of the fornix which pass to the hypothalamus, the preoptic region, and the medial habenular nucleus are partially crossed.

The effect of the mammillary bodies on spinal reflexes is difficult to evaluate from the results at hand. In the rat, the mammillotegmental tracts branch off the mammillothalamic tracts so close to the mammillary bodies that during stimulation of the mammillary bodies, direct stimulation of the mammillotegmental tracts is difficult to avoid. Stimulation with approximately $80 \mu\text{a}$ current usually elicited spike-like discharges in the VR independently of reflex responses. This was attributed to the simultaneous activation of the mammillotegmental fibers since similar results were obtained with direct stimulation of these fibers at much lower stimulus threshold. Stimulation of the mammillary body with a $50 \mu\text{A}$ current resulted in facilitation of both monosynaptic and polysynaptic components of the VR discharges. In a few cases the mammillary body as well as the mammillotegmental tract on the contralateral side with respect to the VR discharges gave a \ddagger effect but on the ipsilateral side a \ddagger effect. This suggests that efferent fibers activated at the level of stimulation decussate at some lower level. Unfortunately, the results were too unreliable to permit a more definite statement about this matter.

The mammillothalamic tracts appear to present a somewhat puzzling pattern of effects on spinal reflexes. As the mammillothalamic tracts are generally regarded as being afferent to the anterior thalamic nuclei, one might wonder why positive effects were obtained only from the contralateral side. This problem, however, can be clarified. Le Gros Clark (7) has reported that in the rat the mammillothalamic tracts contain not only ascending but also descending fibers. It is likely that the effects on spinal reflexes were produced via these descending thalamomammillary fibers rather than through the alternate route consisting of the anterior thalamic nuclei-cingulate cortex-hippocampus-fornix-tegmentum. The thalamomammillary fibers apparently utilize the same or a similar path to the spinal cord as the mammillotegmental fibers, since the former also seem to decussate at some lower level. It is interesting to note that similar to the mammillotegmental fibers, the thalamomammillary fibers on the ipsilateral side had a tendency to give a \ddagger effect. The \ddagger effect observed with the contralateral thalamomammillary fibers differed in some details from the one observed with fornix stimulation. No definite shifts in latencies were noted with the polysynaptic com-

ponent of the reflex discharges. This component was definitely inhibited, while the amplitude of the monosynaptic discharge was augmented.

Inhibition of the VR discharges from the anterior portion of the cingulate cortex was difficult to repeat. In some preparations the inhibitory effect was more pronounced than in others, and in a few cases inhibition was mixed with an increase in spontaneous VR discharges or with a short lasting facilitation. These findings are in agreement with the observations of Kaada (11) and Sloan and Kaada (18). They attributed the reversal from facilitation to inhibition to various experimental factors, such as decreased oxygenation of the cortex and the influence of the anesthetic agent. A question has been raised whether the anterior cingulate cortex inhibits both movements and muscle tone or it inhibits movements only. Smith (19) found that besides cessation of spontaneous movement, muscles became flaccid. Sloan and Kaada (18) reported that "arrest" reactions were observed with no loss of muscle tone. In the present experiment a simple test was performed to resolve these discrepancies. As muscle tone is maintained by muscle spindles and is altered by the gamma fiber system, modification of the VR discharges during the stimulation of a site in the anterior cingulate cortex was first observed with an intact gamma system. After this observation was made, the gastrocnemius and the peroneal nerves were severed from the muscles and the experiment was repeated. Although after cutting of the nerves the stimulus threshold for the VR discharges was increased and the amplitude of these discharges was smaller, stimulation of the anterior cingulate cortex was capable of further decreasing the amplitude of the reflex discharge as it did before the peripheral nerves were cut. This suggests that the anterior cingulate cortex influences both the alpha and the gamma systems to some extent. It is unfortunate that the changes in excitability of the reflex discharges after cutting of the nerves make a numerical comparison between the effects on the two systems impossible. No effect on the reflex discharges was obtained from the more posterior, granular regions of the cingulate cortex.

Although the amygdala has been divided into several anatomically distinct portions, they are profusely interconnected, and therefore, some of the amygdaloid nuclei are usually grouped together with the result that only two main division of the amygdala are acknowledged. The rat amygdala, as described by Brodal (4)

is not significantly different from cat amygdala. The two portions could be anatomically identified. The stria terminalis appears to be the main efferent path for the corticomedial portion, while the basolateral division of the amygdala sends fibers mainly to the pyriform cortex. Kaada (11) found that stimulation of the corticomedial portion inhibited spinal reflexes; facilitation was obtained from the basolateral nuclear group. A direct stimulation of the stria terminalis also resulted in inhibition of reflex discharges, therefore the results obtained from the two subdivisions of the amygdala seemed the more plausible. Gloor (8) questions the distinctness of such an anatomical and functional separation. The neural connections as well as the overlap of effects usually observed, appear to rule against a dichotomy. Results of the present study tend to support the latter view. Inhibitory sites were found almost over the entire area of the amygdala. Relatively strong stimuli usually elicited spike-like discharges in VRs independently of the reflex responses. These discharges were more pronounced with the stimulation of the pyriform cortex outlasting the stimulus duration for several minutes. The polysynaptic component of the reflex responses was usually influenced to a greater extent than the monosynaptic component.

The inhibitory effects of the stria terminalis are probably transmitted to the septal region where a portion of its fibers terminate. Austin and Jasper (1) as well as Hodes, Peacock and Heath (10) have found inhibitory sites for spinal reflexes in this region. In the present experiment the septal region was not purely inhibitory. During the stimulation of the septum, especially the septal nuclei, unstable reflex discharges became more stable and uniform in amplitude. Most likely the effect was produced by making the fringe zones of the motoneuron pool temporarily unavailable for discharge. This situation might be akin to the classical phenomenon of occlusion. As a supraspinal effect, however, it might be of much greater significance. First, it exemplifies a condition in which higher neural centers abolish spontaneous activity associated with peripheral mechanisms, a condition opposite to the one in which peripheral mechanisms take control of spontaneous discharges in higher centers, as in the case where incoming visual impulses change the alpha rhythm of the cortex. Second, this phenomenon might provide a clue for the explanation of certain behavior of waking animals during the stimulation of the septal region.

According to Adey and Meyer (2), some fibers of the stria terminalis end also in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. This nucleus, similar to the septal nuclei, has proved to be inhibitory to spinal reflexes. Although Peacock and Hodes (16) found facilitatory points which were closely interspersed among inhibitory points in this region of the hypothalamus, Austin and Jasper (1) in their report singled out the ventromedial nucleus as purely inhibitory. Most inhibitory sites in the hypothalamus found in the present study were situated very close to the third ventricle. Because of the possible spreading of the stimulating current through the ventricular fluid, it was impossible to determine with exactitude which nucleus was responsible for the inhibitory effects. The more lateral and posterior regions were facilitatory to both monosynaptic and polysynaptic reflex discharges.

The control which various limbic structures could exercise over spinal reflexes can be described not only in terms of modifications produced in the monosynaptic and polysynaptic components of the VR discharges but also in terms of changes observed in gross reflex patterns. As the peroneal and the gastrocnemius reflexes besides being excellent representatives of the flexor and the extensor reflex patterns, are direct antagonists, they are well suited for such a descriptive analysis. In Figs. 2 A to 4 K the effects on the peroneal and the gastrocnemius reflexes are separately represented so that effects from corresponding sites could be directly compared. Inspection of these figures will readily reveal a simple generalization. The gastrocnemius reflex and the monosynaptic component of the peroneal reflex were usually modified in like manner. If the monosynaptic component of the peroneal reflex was facilitated, so was the gastrocnemius reflex. The same was true for inhibition or no effect. Effects from sites represented on Figs. 4 J and 4 K followed this generalization without exceptions, therefore, there appeared to be no need for a separate representation for the peroneal and the gastrocnemius reflexes. This general rule suggests that the limbic system influences spinal reflexes in a non-specific manner. It appears to function in a regulatory capacity by timing, stabilizing, or otherwise preparing the reflex arc for discharge without directly organizing specific somatomotor activity.—

SUMMARY

The effects of certain limbic structures on spinal reflex activity were systematically explored. Stereotactically oriented bipolar needle electrodes of approximately 60μ diameter and separated 0.3 mm at the tips were used to stimulate definite sites in the hippocampus - fornix - mammillary bodies - mammillothalamic tracts - anterior thalamic nuclei - cingulate cortex system, and the amygdala - stria terminalis - septum and hypothalamus system. Ventral root (VR) discharges of the peroneal and the gastrocnemius reflexes were visualized on an oscilloscope and changes in the components of either of these reflex discharges during the stimulation of a site in the limbic system were recorded. A total of 23 hooded rats was used to study 164 sites. It was found that 102 sites were capable of modifying the reflex discharges in definite but complex patterns. They were as follows: 1) facilitation of both monosynaptic and polysynaptic components of the VR discharges; 2) facilitation of the monosynaptic component with concomitant inhibition or obliteration of the polysynaptic component; 3) complete or partial inhibition of the reflex discharges; 4) inhibition of the polysynaptic component only; 5) stabilization of unstable reflex responses; 6) initiation of spike-like discharges in the VR independent of reflex activity. The flexor (peroneal) and the extensor (gastrocnemius) reflexes were not modified in reciprocal patterns. This suggested that the conditioning of gross spinal reflexes by the limbic system is non-specific.

REFERENCES

1. AUSTIN, G. and JASPER, H. Diencephalic and striatal mechanisms of facilitation and inhibition. *XVIII int. physiol. Congr.*, Copenhagen, 83-85, 1950.
2. ADEY, W. R. and MEYER, M. Hippocampal and hypothalamic connections of the temporal lobe in monkey. *Brain*, 75: 358-384, 1952.
3. BRADY, J. V. The paleocortex and behavioral motivation. In H. F. HARLOW and C. N. WOOLSEY (Eds.), *Biological and biochemical basis of behavior*. Madison, University of Wisconsin Press, 193-235, 1958.
4. BRODAL, A. The amygdaloid nucleus in the rat. *J. comp. Neurol.*, 87: 1-16, 1947.
5. BRODAL, A. The hippocampus and the sense of smell. A review. *Brain*, 70: 179-222, 1947.
6. CLARK, W. E., LE GROS, LEG, E. and BOGGON, R. H. On the connexions of the anterior nucleus of the thalamus. *J. Anat., Lond.*, 67: 215-226, 1933.
7. CLARK, W. E. LE GROS. An experimental study of thalamic connections in the rat. *Phil. Trans. Roy. Soc. B*, 222: 1-28, 1932.

8. GLOOR, P. Electrophysiological studies on the connections of the amygdaloid nucleus in the cat. I: The neural organization of the amygdaloid projection system. II: The electrophysiological properties of the amygdaloid projection system. *EEG clin. Neurophysiol.*, 7: 223-264, 1955.
9. GRUNDFEST, H., SENGSTAGEN, R. W., GETTINGER, R. H. and GURRY, R. W. Stainless steel micro-needle electrodes made by electrolytic pointing. *Rev. sci. Instrum.*, 21: 360-361, 1950.
10. HODES, R., PEACOCK, S. M. and HEATH, R. G. Influence of forebrain on somatomotor activity. I: Inhibition. *J. comp. Neurol.*, 94: 381-408, 1951.
11. KAADA, B. R. Somatomotor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of "rhinencephalic" and other structures in primates, cat, and dog. *Acta physiol. scand.*, 24, Suppl. 83, 1951.
12. KAADA, B. R., JANSEN, J. Jr. and ANDERSEN, P. Stimulation of the hippocampus and medial cortical areas in unanesthetized cats. *Neurology*, 3: 844-851, 1953.
13. KAADA, B. R., ANDERSEN, P. and JANSEN, J. Jr. Stimulation of the amygdaloid complex in unanesthetized cats. *Neurology*, 4: 4864, 1954.
14. NAUTA, W. J. H. Some projections of the medial wall of the hemisphere in the rat's brain (cortical areas 32 and 25, 24 and 29). *Anat. Rec.*, 115: 352, 1953.
15. NAUTA, W. J. H. An experimental study of the fornix system in the rat. *J. comp. Neurol.*, 104: 247-271, 1956.
16. PEACOCK, S. M. Jr. and HODES, R. Influence of the forebrain on somatomotor activity. II: Facilitation. *J. comp. Neurol.*, 94: 409-426, 1951.
17. PRIBRAM, K. H. and KRUGER, L. Functions of the "olfactory brain". *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 24: 109-138, 1954.
18. SLOAN, N. and KAADA, B. R. Effects of anterior limbic stimulation on somato-motor and electrocortical activity. *J. Neurophysiol.*, 16: 203-220, 1953.
19. SMITH, W. K. The functional significance of the rostral cingulate cortex as revealed by its responses to electrical excitation. *J. Neurophysiol.*, 8: 241-255, 1945.
20. WARD, A. A. Jr. The cingulate gyrus: Area 24. *J. Neurophysiol.*, 11: 13-23, 1948.
21. WAYNER, M. J. Jr. An inexpensive respirator for use with small animals. *Amer. J. Psychol.*, 60: 457-458, 1957.

ANALYSES

H. H. JASPER and G. D. SMIRNOV Ed., The Moscow colloquium on electroencephalography of higher nervous activity. *EEG clin. Neurophysiol.*, Suppl. no. 13, 1960.

This supplement to the EEG Journal contains the proceedings of a week-long conference sponsored by the Academy of Sciences of the USSR in October 1958 for the purpose of discussing primarily recent work related to the electroencephalographic investigation of conditioned reflexes.

It would be impossible to review adequately 28 papers by 50 contributors in a volume of over 400 pages in the short space usually allotted to book reviews even if it were within the competence of the reviewer to do them justice. The best that can be hoped for is to outline the main topics covered in the meeting and to discuss one or two aspects which were of particular interest to the reviewer. A more detailed and first hand review of the conference has been presented in a recent Macy Symposium by Mary Brazier¹, one of the contributors to the colloquium.

The first paper is by Kupolov and concerns experiments utilizing cortical ablations and chlorpromazine to study appetitive conditioned reflexes. A paper by Gastaut and Roger then proposes that conditioning is induced by coupling in those parts of the nervous system where there is a convergence of different sensory modalities. These two opening papers raise an issue which was to be repeatedly discussed during the conference, *i.e.* the relative roles of cortical and subcortical structures in the establishment of conditioned reflexes. Later on in the colloquium, Magoun also deals with this question in describing the experiments of John and Killam and assigns to subcortical centers a positive or negative reinforcing influence on the formation of temporary cortical connections. Similar views are expressed by Kreindler in his paper and by Jasper in discussion of Gastaut and Roger's paper.

Papers by Chang and Morrell attempt to justify the possibility that special properties of dendrites are important in the phenomenon of "closure". Other papers by Kogan, Anokhin and Bremer deal with the neuronal mechanisms underlying synchronization and desynchronization of the EEG and the significance of these cortical states in the establishment of temporary connections. Bremer's comprehensive discussion of data bearing on the intimate nature of electrocortical arousal and his finding that cortical responses to stimulation of specific thalamic nuclei are facilitated by reticular activation are particularly noteworthy. Also interesting is Anokhin's report that two types of cortical arousal can be differentiated by the use of chlorpromazine.

Several papers contain rather detailed theoretical contributions. Kohnorski and Fessard both present theoretical attempts to relate the phenomena of conditioned reflexes to established neurophysiological principles.

¹ Transactions of the second conference on The Central Nervous System and Behavior, Macy, 1959, 313-337.

Konorski utilizes a wide variety of data from ablation studies in outlining a theoretical framework for conditioning. Fessard considers the qualities of convergence, interaction and persistence as essential features of the neuronal aggregates concerned with the establishment of conditioned reflexes, and illustrates each of these in turn with relevant experimental data.

A paper by Moruzzi reviews a series of experiments which identify synchronizing structures in the lower brain stem, and presents a theoretical discussion of Pavlovian sleep with relation to these data. The interesting problem of habituation and central regulation of sensory transmission is discussed by Hernández-Peón. Roitbak and Gershuni present papers dealing respectively with extinction of conditioned reflexes and alterations in transmission through subcortical relays of the auditory system. A paper by Yoshii and collaborators (presented by Matsumoto), and one by Lissak and Grastyan are mainly concerned with the participation of limbic structures in the formation of conditioned reflexes.

Several contributions are of particular interest from the standpoint of the techniques employed. Livanov describes the use of a multichannel toposcope in the study of the formation and movement of cortical potentials during conditioning. Jasper presents elegant data from his laboratory on studies of avoidance conditioning using the technique of unitary recording from cortical neurons in chronic animals. Morrell also discusses data on unitary recordings, but, in this case, derived from both subcortical and cortical structures in acute preparations. Brazier and Gershuni describe data obtained by signal retrieving techniques. Brazier gives an account of the way in which auto-and cross-correlation are being used in studying the basis of information storage in the central nervous system and outlines a possible mechanism of time perception. Gershuni's group used a brilliance modulation device designed by Kozhevnikov. This technique is described by the latter in the discussion of Brazier's paper. Bureš relates the very imaginative way in which his laboratory has employed the spreading depression reaction of Leão as a means of producing temporary functional ablation.

Electrophysiological data derived from man are presented in several papers by de Lange, Storm van Leeuwen and Werre; Voronin and Sokolov; Jus and Jus; and Rusinov. The paper by Voronin and Sokolov on cortical mechanisms of the orienting reflex is outstanding for its emphasis on the discriminative aspects of the phenomenon of orienting reflex extinction, and the theoretical necessity to postulate the existence of neuronal models with which new sensory signals can be compared for congruence with past signals. These authors cite evidence indicating that orienting response extinction cannot be adequately explained simply in terms of an afferent blockade. Grey Walter relates some experiments utilizing an operant conditioning situation in which conditioning developed very slowly in the subjects without insight on their part. The marked individual differences between subjects are emphasized. The problem of individual differences is also discussed by de Lange, Storm van Leeuwen and Werre. In addition to presenting data from man on vertex responses, Rusinov describes experiments on chronic rabbits using D.C. recordings during the establishment of conditioned reflexes.

Also included in this volume are papers by Sakhulina, and Trofimov and collaborators. The former discusses conditioned reflex switching and the latter presents evidence which is interpreted to indicate that so called specific systems also transmit non-specific influences to the cortex.

The discussions which follow each of the papers are of special interest, for it is here that the emphasis of Western neurophysiology on the importance of subcortical structures and the traditional Pavlovian emphasis on the cortex as the site of the formation of temporary connections are juxtaposed in bold relief. It is not surprising, in a meeting of widely differing scientific traditions, that there should be markedly diverging viewpoints. In some cases, these viewpoints were apparently asserted more or less as

articles of faith without citation of relevant evidence, but, on the whole, a genuine effort has been made by contributors from both traditions to consider seriously the viewpoint of the other as well as to utilize the other's data to support their own viewpoint.

The necessity, dictated by space limitation, to select only one or two areas for critical comment from a conference of such variety and breadth of subject matter leaves many important aspects of the conference completely untouched. This volume will probably be of greatest interest to Western neurophysiologists for the widespread coverage of work derived from the Pavlovian tradition in physiology. It is indeed impressive to note with what technical sophistication, imagination and insight certain representatives of this tradition have adopted new neurophysiological methods and approaches. These qualities are perhaps best exemplified in the contributions of Gershuni, Voronin and Sokolov, Livanov, Bureš and Konorski, which should be read by everyone interested in problems of higher nervous activity.

There can be no doubt that the expanding investigation, with electrophysiological techniques, of conditioned reflexes, and the utilization of electrical phenomena themselves as unconditioned and conditioned responses to be analyzed, represent developments of the greatest importance for both neurophysiology and experimental psychology. They have resulted in a merging of the two disciplines which will certainly become an important landmark in the history of science. So far, the most frequently employed electrical indices of neural action in studies of behavioral problems have been the EEG, evoked responses, and "frequency specific responses" (as well as the various technical elaborations and derivations of these gross recordings). These are tools of great scope and versatility, permitting a global attack in terms of regional physiology which unitary analyses can never accomplish. Indeed, many of the papers in this volume testify to the great usefulness of these techniques, when intelligently applied. But there is a limitation, and a serious one, in the kinds of information gross electrode recordings can provide about the behavior of the functional units of the nervous system, its neurons. Unfortunately, the temptation to go beyond this limitation in interpretation is nearly irresistible since it is often absolutely crucial in developing an hypothesis to know whether a given change in gross recording means increased or decreased unitary firing. In this conference, Jasper has dealt decisively and thoughtfully with this problem, both in his own paper and in the discussions of other papers. Moreover, the unitary recordings made in his laboratory give eloquent testimony to the complicated and variable relationship between unitary behavior and changes in the surface EEG or evoked responses; and are used by Jasper as the basis of a more dynamic concept of conditioned reflex formation. To have identified so sharply one of the great sources of ambiguity in the electrophysiological data as it is usually collected in behavioral experiments is a most important contribution. Furthermore, it carries with it the obligation for all neurophysiologists to select adequate terms to describe changes in gross recordings in such a way as to avoid unwarranted inferences about the nature of underlying cellular events. The prevailing terminology in the field explored by this conference seems regrettably fluid and inexact in this respect. Perhaps part of the confusion is created by the use of the same term at many different levels of investigation. The word "inhibition", for example, is now being used in at least 6 different ways in neurophysiology: 1) in connection with Pavlovian internal and external inhibition, 2) as the process underlying the replacement of low voltage fast activity by high voltage slow waves, 3) as the reduction in amplitude of an evoked response (which may sometimes be accompanied by increased firing of units), 4) as an elevation of threshold to electrical stimuli, 5) as a decrease in frequency or abolition of unitary discharge (which can occur as a result of withdrawal of excitation as well as by active inhibition), and 6) as true synaptic or remote (pre-synaptic) inhibition. Clearly,

these are in no way equivalent usages and deserve restrictive and distinctive names.

As in other recent symposia dealing with higher nervous activity, there is a tendency in this conference to assign any complicated or poorly understood function to unspecific systems. It is perhaps because the unspecific systems are so difficult to investigate that they have acquired an aura of special magic. In some cases, as in the control of afferent systems during habituation or the development of localized EEG changes during conditioning, more data are necessary before these functions can be attributed to the reticular formation and the diffuse thalamic system respectively.

The Moscow conference contains a richness of theory and constructive speculation which will undoubtedly be of great general interest. The attempt by Fessard to relate data on mechanisms of persistence derived from studies of simple preparations to the complex problems confronting this meeting is a well voiced challenge to students of basic synaptic mechanisms to become interested in these areas. It is hoped that more of this work on simple preparations will be carried out in the future; for, a more fundamental understanding of conditioned reflexes may ultimately depend on the skillful experimental exploitation of such preparations.

The published volume has been attractively prepared; the papers are well presented and the illustrations are good. The discussions following the papers have been abbreviated to save space, which is justifiable. But perhaps some of the errors in the parts of the discussions which were included could have been avoided. There are many examples in which answers to questions are included without the questions themselves which prompted the answers. A particularly disturbing error appears at the beginning of the discussion of Grey Walter's paper which starts out with fragments of Anokhin's answer to Grey Walter's questions of Anokhin's paper. These may be carping criticisms, however, of a volume of great worth and considerable historic significance, marking, as one hopes it does, the beginning of a long series of similar international conferences in which neurophysiologists of both Pavlovian and Sherringtonian traditions may share their mutual and increasingly interdependent progress.

W. A. SPENCER

K. LISSÁK und E. ENDRÖCZI, *Die neuroendokrine Steuerung der Adaptionsstätigkeit*. Budapest, Hungarische Akademie der Wissenschaften, 172 pp., 1960.

In writing this short and readable book on the neuroendocrine regulation of adaptation the authors have performed a three-fold service: 1) they have provided an excellent introduction to the subject; 2) they have given an extensive, though cursory, review of the literature; and 3) they have brought into one place and summarized the work that they and their collaborators have been carrying out for many years in regard to practically all aspects of adrenocortical function. This for many readers will be the book's greatest value. For this reason it is somewhat to be regretted that the authors did not make a clearer separation between their review and discussion of the literature and the illustrated presentation of their own findings, an objection that could easily have been avoided by slight changes in organization and a more effective use of subject headings.

The book is divided into eight chapters, each with its own list of references (without titles). The first six deal successively with the morphological basis of the function of the pituitary and adrenal glands; methods of assaying hormonal secretion; *in vitro* and *in vivo*-observations on adrenocortical secretion during the resting state and stress; the humoral interaction of the adrenal with other endocrine glands; the functional relationship between the hypothalamus and the pituitary in the regulation of adreno-

corticotrophic hormone (ACTH) secretion; and observations on the ontogenetic development of ACTH secretion.

The neurophysiologist will probably find greatest interest in the last two chapters which comprise approximately a third of the book. These deal with the role of the central nervous system in the regulation of the pituitary-adrenal system. In Chapter 7 the authors summarize the behavioral and endocrine changes in experiments in which they stimulated the orbitofrontal part of the brain, the pyriform-amygdala region, the hippocampus, hypothalamus, and parts of the reticular system and looked for qualitative and quantitative changes in adrenocortical secretion. It is significant that they found both qualitative and quantitative changes after pyriform stimulation as opposed to only quantitative changes with stimulation in parts of the posterior hypothalamus and reticular system. Both these and the complementary ablation experiments that are subsequently described will be of particular interest to those working on the physiology of the limbic system. In their discussion they offer their own explanation of the puzzling and contradictory results that have been reported in regard to ablation of the amygdala. They also interpret contrasting endocrinological effects of ablation of the amygdala and parts of the septum in the light of various anatomical and behavioral data. The mechanism of action of a number of tranquilizing drugs is taken into account in an attempt at an over-all synthesis.

In the last chapter the authors give extensive consideration to the possible role of disordered function of the pituitary-adrenal system in schizophrenia. Then, pointing to the early work of Liddell and co-workers, they emphasize the usefulness of the conditional reflex technique as a tool in analyzing the role of psychological factors in pituitary-adrenal function. In so doing they bring into focus their highly provocative observation that whether or not ACTH or cortisone have an effect on conditional behavior appears to be correlated with the basic disposition of an animal.

As this reviewer's interest is primarily neurophysiological, he was curious to learn how a neuroendocrinologist would appraise this book. In response to this question, Dr. Evelyn Anderson said: "I think this is an excellent book. It is something of a companion piece for G. W. Harris' book on the neural control of the pituitary. It is designed, I think, for the beginner or newcomer who wants to get oriented in neuroendocrine matters. I have already put it on my list of new books to order. The authors seem to have made a sound and careful review of the present status of neuroendocrinology".

P. D. MACLEAN

QUARTERLY JOURNAL OF EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY AND COGNATE MEDICAL SCIENCES

Vol. 46, No. 2

CONTENTS

April, 1961

MARCHESI V. T. The Site of Leucocyte Emigration during Inflammation.

FLOREY H. W. The Structure of Normal and Inflamed Small Blood Vessels of the Mouse and Rat Colon.

BARKER JENNIFER M. Properties of the Erythrocytes of Two Marsupials: the Brush-tail Possum, *Trichosurus Vulpecula* (Kerr) and the Quokka, *Setonix Brachyurus* (Quoy and Gaimard).

JONES R. S. and MEADE F. A Theoretical and Experimental Analysis of Anomalies in the Estimation of Pulmonary Diffusing Capacity by the Single Breath Method.

GRYGLEWSKI R. and DUNCAN L. J. P. The Effect of Insulin and Tolbutamide on the Reduced Glutathione Concentration in the Blood of Diabetic and Nondiabetic Persons.

GRYGLEWSKI R. and DUNCAN L. J. P. The Effect of Tolbutamide and Insulin on the Reduced Glutathione Content of the Blood and Liver of Normal and Alloxan-diabetic Rats.

Subscription rate per volume £ 4.10s.

MESCHIA G., HELLEGERS A., PRYSTOWSKY H., HUCKABEE W., METCALFE J. and BARRON D. H. Oxygen Dissociation Curves of the Bloods of Adults and Fetal Sheep at High Altitude.

WYATT D. G. A Photo-electric Device for Use with Closed-circuit Oxygen Consumption Apparatus.

SANFORD J. Some Responses of Isolated Muscle from the Sheep Stomach.

SHEPHARD R. J. Changes in Capacity of the Leg Veins Studied by a Simple Counter-pressure Technique.

BATTAGLIA, FREDERICK C., MESCHIA, GIACOMO, BLECHNER, JACK N. and BARRON, DONALD H. The Free Myoinositol Concentration of Adult and Fetal Tissues of Several Species.

BOOK REVIEWS.

BOOK NOTICES.

Price for single parts £ 1.2s. 6d.

E. & S. LIVINGSTONE LIMITED
15, 16 and 17 TEVIOT PLACE, EDINBURGH

REPRINT IN PREPARATION

ARCHIVES ITALIENNES DE BIOLOGIE

Volumes 1 - 94

The early volumes of this journal have long been out of print.

The reprint edition will enable scientists and librarians to complete their holdings.

Please address inquiries and orders to:

JOHNSON REPRINT CORPORATION
111 Fifth Avenue - New York 3, New York

or to:

F. VALLERINI, "SALA DELLE STAGIONI"
Lungarno Pacinotti, 1 - Pisa, Italy

All reprints will be reproduced in book form, by photo-offset.

Reproduction will be undertaken by arrangement with the original publisher/copyright owner.

ARCHIVES ITALIENNES DE BIOLOGIE

SOMMAIRE DU FASCICULE 3, VOLUME XCIX

1. A. HUGELIN et S. DUMONT. Intégrations motrices et vigilance chez l'encéphale isolé. — I. Inhibition réticulaire du réflexe d'ouverture de la gueule .	Pag. 219
2. A. HUGELIN. Intégrations motrices et vigilance chez l'encéphale isolé. — II. Contrôle réticulaire des voies finales communes d'ouverture et de fermeture de la gueule	244
3. G. F. ROSSI, E. FAVALE, T. HARA, A. GIUSSANI and G. SACCO. Researches on the nervous mechanisms underlying deep sleep in the cat	270
4. P. BESSOU et Y. LAPORTE. Étude des récepteurs musculaires innervés par les fibres afférentes du groupe III (fibres myélinisées fines), chez le chat .	293
5. R. EMMERS. The role of limbic system in producing modifications of spinal reflexes	322
ANALYSES	343

Direttore responsabile: Prof. GIUSEPPE MORUZZI

Editore: F. VALLERINI - PISA

STABILIMENTI TIPOGRAFICI « E. ARIANI » E « L'ARTE DELLA STAMPA » - FIRENZE

Autorizzazione del Tribunale di Pisa N. 20/1956 del 1º Dicembre 1956